

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE



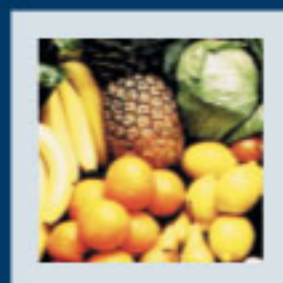
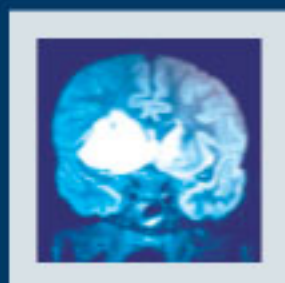
WHO



OMS



Centre international de Recherche sur le Cancer



LE CANCER DANS LE MONDE



Sous la direction de Bernard W. Stewart et Paul Kleihues

ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE



WHO



OMS



Centre international de Recherche sur le Cancer

LE CANCER DANS LE MONDE

Sous la direction de :
Bernard W. Stewart
Paul Kleihues

IARC*Press*
Lyon 2005

Édité par le Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC)
150, cours Albert Thomas, F-69372 Lyon Cedex (France)

© Centre international de Recherche sur le Cancer, 2005

Diffusé par IARC*Press* (Télécopie : +33 (0) 472 738 302; mél : press@iarc.fr), le Service de Marketing et Diffusion de l'Organisation mondiale de la Santé, CH-1211 Genève 27 (Suisse) (Télécopie : +41 227 914 857) et Oxford University Press, Walton Street, Oxford OX2 6DP, Royaume-Uni (fax: +44 1865 267782).

Les publications de l'Organisation mondiale de la Santé bénéficient de la protection prévue par les dispositions du protocole 2 de la Convention Universelle pour la protection du droit d'auteur.
Tous droits réservés.

Les appellations employées dans cette publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part du secrétariat de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, des territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites.

La mention de firmes ou de produits commerciaux n'implique pas que ces firmes et produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

Les opinions exprimées dans la présente publication n'engagent que leurs auteurs.

Le Centre international de Recherche sur le Cancer accueille favorablement les demandes d'autorisation visant à reproduire ou à traduire ses publications, en partie ou intégralement. Les demandes à cet effet et les demandes de renseignements doivent être adressées au Service de Communication, Centre international de Recherche sur le Cancer, qui se fera un plaisir de fournir les renseignements les plus récents sur tout changement apporté au texte, les nouvelles éditions envisagées et les réimpressions ainsi que les traductions déjà disponibles.

Pour les citations en référence, merci d'utiliser la forme suivante :

Stewart B. W. et Kleihues P. (Eds): *Le Cancer dans le Monde*. IARC*Press*. Lyon 2005.

Ouvrage publié dans sa version anglaise sous le titre *World Cancer Report*. IARC*Press*, Lyon 2003.

Catalogage à la source : Bibliothèque du CIRC

Le cancer dans le monde / sous la direction de Bernard W Stewart, Paul Kleihues

1. Tumeurs – épidémiologie 2. Tumeurs – étiologie 3. Tumeurs – prévention et contrôle
4. Tumeurs – thérapeutique 5. Santé mondiale I. Stewart, B.W. II. Kleihues P.

ISBN 92 832 0416 6

(Classification NLM W1)

LE CANCER DANS LE MONDE

Sous la direction de	Bernard W. Stewart, Ph.D. Paul Kleihues, M.D.
Et de	Heidi Mattock, Ph.D.
Version française sous la direction de avec la collaboration de et de	Nicolas Gaudin, Ph.D. John Cheney, Ph.D. Sylvie Calmels-Rouffet, Ph.D.
Mise en page/infographie	Josephine Thevenoux
Illustrations	Catrin Goebels Felix Krönert Georges Mollon
Imprimé par	Darantiere 21801 Quetigny N° d'impression : 25-0493 <i>(Imprimé en France)</i>
Editeur	IARCPress Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC) Organisation mondiale de la Santé (OMS) 69372 Lyon Cedex 08 (France) www.iarc.fr/press

Collaborateurs

Alex A. Adjei
Frank Alvaro
Ala Alwan
Alain Barbin
Daniele Bernardi
Sheila A. Bingham
Paolo Boffetta
Sandra Boivin-Angèle
Freddie I. Bray
Eduardo Bruera
Elisabeth Cardis
Barrie R. Cassileth
Maria Cavazzana-Calvo
Pascale A. Cohen
Catherine Cohet
Vera Luiz da Costa e Silva
Louis J. Denis
Suzanne Eccles
Hashem B. El-Serag
Jacques Ferlay
Alain Fischer
Silvia Franceschi
Emil J. Freireich
David Goldgar
David Y. Graham
Keith Griffiths
Salima Hacein-Bey
Pierre Hainaut
Janet Hall
Peter Hersey
Rudolf Kaaks
Keiichi Kawai
Ausrele Kesminiene
Greg Kirk
Paul Kleihues
Stener Kvinnsland
René Lambert
Françoise Le Deist
J. Norelle Lickiss
Julian Little
Guy Maddern
Norio Matsukura
Heidi K. Mattock
William H. McCarthy
Anthony B. Miller
Georgia Moore
Nubia Muñoz
M. Krishnan Nair

Craig R. Nichols
Murray Norris
Hiroko Ohgaki
Kola Okuyemi
Christian Partensky
Frederica Perera
Paola Pisani
Roger R. Reddel
Elio Riboli
Jerry Rice
Jens Ricke
Rodolfo Saracci
Rengaswamy Sankaranarayanan
Annie J. Sasco
Cecilia Sepúlveda
Ki Shin
Karol Sikora
Leslie H. Sobin
Manuel Sobrinho-Simoes
Michele Spina
Kenneth Stanley
Bernard W. Stewart
Muthu Subramanian
Martin H.N. Tattersall
Umberto Tirelli
Harri Vainio
Stacey Vandor
Andrew C. von Eschenbach
Yoshiyuki Watanabe
Naohito Yamaguchi
Hiroshi Yamasaki
Graham A.R. Young

Référents

Sandra E. Brooks
Richard P. Gallagher
Phillip C. Hoffman
Clement W. Imrie
Anthony B. Miller
Indraneel Mittra
Marshall Posner
Roger Stupp
Peter Swann
Alistair M. Thompson
Nicholas J. Vogelzang

TABLE DES MATIERES

Avant-propos	9		
1 Le cancer, un fardeau mondial	11	5 Les cancers humains selon la localisation organique	183
2 Les causes du cancer	21	Le cancer du poumon	184
Le tabac	22	Le cancer du sein	190
La consommation d'alcool	29	Le cancer de l'estomac	196
Les expositions professionnelles	33	Le cancer colorectal	200
La pollution environnementale	39	Le cancer du foie	205
Les contaminants alimentaires	43	Les cancers de l'appareil génital masculin	210
Les médicaments	48	Les cancers de l'appareil génital féminin	218
Les rayonnements	51	Le cancer de l'oesophage	227
Les infections chroniques	56	Le cancer de la vessie	232
Alimentation et nutrition	62	Les cancers de la tête et du cou	236
Immunodépression	68	Les lymphomes	242
Les prédispositions génétiques	71	La leucémie	248
Facteurs génésiques et hormones	77	Le cancer du pancréas	254
		Le mélanome	259
3 Mécanismes du développement tumoral	83	Le cancer de la thyroïde	263
Cancérogenèse multi-étapes	84	Le cancer du rein	267
Activation des agents cancérogènes et réparation de l'ADN	89	Les tumeurs du système nerveux	271
Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur	97	6 Prise en charge du cancer	277
Le cycle cellulaire	105	Chirurgie oncologique	278
Communication intercellulaire	111	Radiothérapie	284
Apoptose	115	Oncologie médicale	289
Invasion et métastase	121	Rééducation	301
		Soins palliatifs	306
4 Prévention et dépistage	129	7 La lutte contre le cancer	313
<i>Prévention primaire</i>		Approche mondiale de la lutte contre le cancer	314
Lutte anti-tabac	130	La lutte contre le cancer dans les pays en développement	323
Réduction des expositions professionnelles et environnementales	137	Perspectives et priorités	332
Réduction de l'exposition aux rayons ultraviolets	143	Collaborateurs et référents	341
Vaccination contre l'hépatite B	146	Sources des figures et des tableaux	349
Vaccination contre le virus du papillome humain	150		
Chimio prévention	153	Index thématique	357
<i>Prévention secondaire/dépistage</i>			
Dépistage du cancer du sein	158		
Dépistage du cancer de la prostate	162		
Dépistage du cancer colorectal	165		
Dépistage du cancer du col de l'utérus	169		
Dépistage du cancer de la bouche	175		
Prévention et dépistage du cancer de l'estomac	177		

AVANT-PROPOS

Le fardeau mondial du cancer pèse chaque jour davantage. Au cours de l'année 2000, on comptait dans le monde 5,3 millions d'hommes et 4,7 millions de femmes ayant développé une tumeur maligne, et 6,2 millions de décès dus au cancer. Compte tenu des tendances actuelles de la prévalence du tabagisme et de l'adoption de modes de vie malsains, on s'attend à ce que le nombre de nouveaux cas augmente de 50% dans les 20 prochaines années pour atteindre 15 millions en 2020. A l'échelle mondiale, 12% de la population décède d'un cancer, et dans les pays industrialisés, ce pourcentage dépasse les 25%. En tant que patient, parent ou ami, chacun d'entre nous connaîtra un jour le chagrin et la souffrance qui accompagnent le cancer.

Dans les pays développés, la mortalité globale par cancer est plus de deux fois supérieure à celle des pays en développement. Ce poids plus important de la maladie dans les sociétés aisées s'explique par "l'épidémie" de tabagisme apparue plus tôt dans les pays développés, tout comme l'exposition aux cancérogènes professionnels, et le mode de vie et d'alimentation occidental. Dans les pays en développement, plus d'un quart des cancers sont causés par des agents infectieux, dont les virus de l'hépatite (VHB et VHC) et du papillome humain (VPH). Il a déjà été démontré que la vaccination contre le VHB pouvait prévenir le développement d'un cancer du foie dans les régions où l'incidence de ce cancer est élevée, et il est probable que la vaccination contre le VPH deviendra une réalité d'ici 3 à 5 ans. Aujourd'hui, plus de 80% des décès de femmes par cancer du col de l'utérus sont enregistrés dans les pays en développement. La prévention de l'infection par le VPH apporterait une immense contribution à la santé des femmes.

La consommation de tabac reste le risque de cancer le plus important qu'il soit possible d'éviter. Au cours du vingtième siècle, environ 100 millions de personnes dans le monde sont décédées des suites de maladies liées au tabac. La moitié des fumeurs réguliers décèdent de cette dépendance et un quart mourra prématurément avant l'âge de 70 ans. L'Organisation mondiale de la Santé et ses Etats membres ont rédigé la Convention Cadre pour la Lutte Antitabac, un pas important vers la réduction de la mortalité et de la morbidité énormes qui sont associées à la consommation du tabac.

Ces dix dernières années, les recherches concernant les causes du cancer, les bases moléculaires de la transformation maligne et les interactions gènes-environnement, qui contribuent aux risques individuels de cancer, ont fait d'immenses progrès. La découverte des voies de la signalisation cellulaire a permis le développement de nouveaux médicaments anti-cancéreux plus spécifiques et par conséquent moins pénibles pour le patient.

Une meilleure utilisation des connaissances existantes permettrait de prévenir au moins un tiers des cas de cancer qui se déclarent chaque année dans le monde. Et là où les ressources sont suffisantes, les connaissances actuelles permettraient la détection précoce et le traitement efficace d'un tiers de cas supplémentaires. Les soins palliatifs et tous ceux destinés à soulager la douleur peuvent améliorer la qualité de vie des patients cancéreux et de leur entourage, même dans des environnements aux ressources très limitées.

Mes collègues du Centre international de Recherche à Lyon et plus de 50 contributeurs dans le monde entier ont réalisé une synthèse des connaissances actuelles sur les causes du cancer, son développement, sa prévention et son traitement. Conjointement avec les directives de l'OMS relatives aux programmes nationaux de lutte contre le cancer, cet ouvrage offrira une base scientifique pour les actions de santé publique et nous aidera à atteindre notre objectif, celui de réduire la morbidité et la mortalité associée au cancer et d'améliorer la qualité de vie des patients cancéreux et de leurs familles, partout dans le monde.

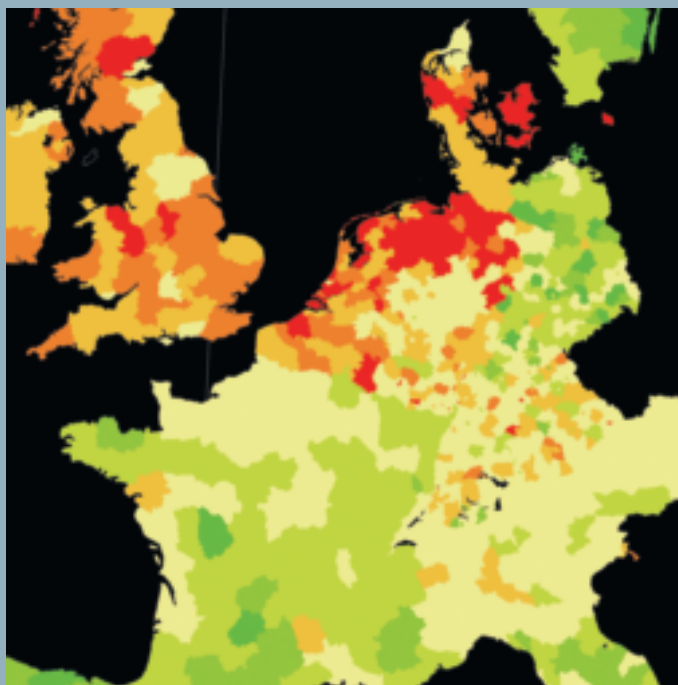
Gro Harlem Brundtland, M.D.

Directeur-général,
Organisation mondiale pour la santé

Le cancer, un fardeau mondial

1

Si le cancer est un fardeau supporté par le monde entier, on observe cependant des variations géographiques très nettes de l'incidence de la maladie en général et des différentes localisations anatomiques de la maladie. Une estimation fiable du nombre de nouveaux cas (incidence) nécessite leur enregistrement au sein de la population. La compilation des taux de cancer mondiaux standardisés pour l'âge permet d'identifier des pays et des régions particulièrement affectés par un type de tumeur spécifique. De telles différences reflètent généralement une exposition à des facteurs environnementaux distincts. L'épidémiologie descriptive fournit ainsi non seulement des informations sur la distribution de la maladie néoplasique, mais aussi des bases pour la prévention, la planification des services de santé et l'affectation des ressources.



LE CANCER, UN FARDEAU MONDIAL

RESUME

- > Environ 10 millions de personnes se voient diagnostiquer un cancer chaque année dans le monde, et plus de 6 millions décèdent chaque année des suites de cette maladie; plus de 22 millions de personnes sont actuellement atteintes d'un cancer dans le monde.
- > Toutes les communautés sont affectées par le cancer, mais il existe des différences régionales marquées. Le fardeau total du cancer est plus élevé dans les sociétés riches, en raison principalement d'une forte incidence de tumeurs associées au tabagisme et au mode de vie occidental (tumeurs du poumon, du côlon-rectum, du sein et de la prostate).
- > Dans les pays en développement, jusqu'à 25 % des tumeurs sont associés à des infections chroniques, dues par exemple au virus de l'hépatite B (cancer du foie), aux virus du papillome humain (cancer du col utérin), et à *Helicobacter pylori* (cancer de l'estomac).
- > Les différences dans la distribution régionale du cancer et ses conséquences, documentées par un réseau mondial de registres du cancer au sein de la population, contribuent à identifier les facteurs déclenchants, ainsi que les facteurs influençant la survie.
- > Dans certains pays occidentaux, les taux de mortalité par cancer ont récemment commencé à décroître, en raison d'une diminution de la prévalence du tabagisme, d'une amélioration de la détection précoce et d'avancées dans le traitement du cancer.

Aucune communauté n'est épargnée par le cancer. Chaque année, la maladie pèse sur la vie de dizaines de millions de

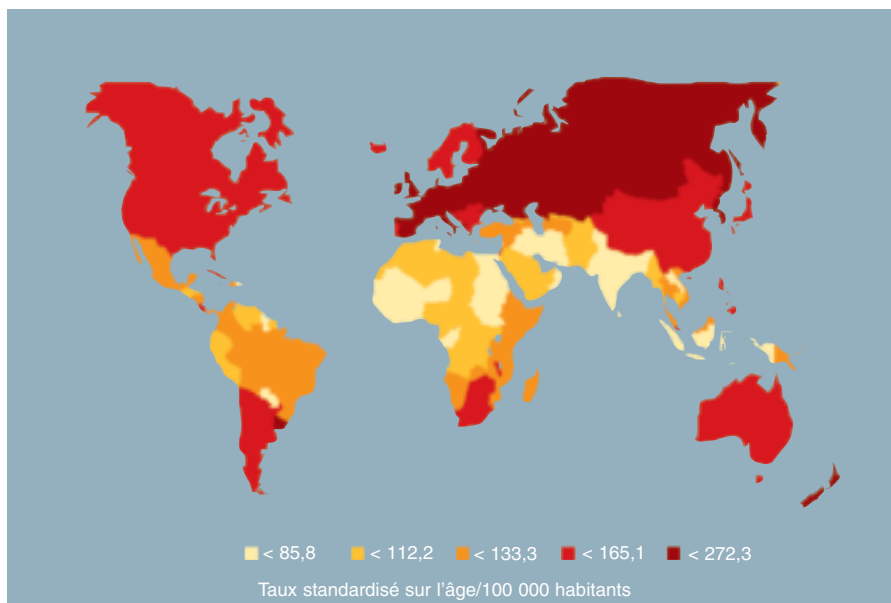


Fig. 1.1 Taux de mortalité des hommes pour l'ensemble des localisations du cancer, à l'exclusion du cancer cutané non mélanome. Les taux les plus élevés sont enregistrés dans les pays riches.

personnes dans le monde entier. Les données les plus récentes sur la mortalité et l'incidence font état de 10,1 millions de nouveaux cas, de 6,2 millions de morts et de 22,4 millions de personnes vivant avec le cancer en 2000 [1]. Ces chiffres reflètent une augmentation de l'incidence d'environ 19%, et de 18% pour la mortalité depuis 1990.

Le cancer implique une dégradation pathologique des processus contrôlant la prolifération cellulaire, la différenciation et la mort de certaines cellules. Plus généralement, les cellules malignes qui formeront une tumeur se développent à partir de l'épithélium (c'est-à-dire le tissu ayant une fonction protectrice ou sécrétoire) et sont désignées par le terme de 'carcinome'. Pour plusieurs organes (sein, poumon, intestin, etc.), la plupart des cancers sont des carcinomes. Alors qu'ils possèdent certaines caractéristiques communes, différents types de cancers ont des causes très éloignées et répondent de façon extrêmement dif-

férente à un traitement. Ce rapport détaille les bases biologiques de la transformation maligne, le rôle des facteurs environnementaux ainsi que les options pour la prévention, le dépistage et le traitement. Ce chapitre décrit le fardeau du cancer en termes de chiffres faisant référence à l'incidence, à la mortalité et à la prévalence (Encadré '*Termes utilisés en épidémiologie du cancer*', p. 18) sur la base de données générées par les registres du cancer et les systèmes de statistiques vitales (déclaration des décès).

Les principaux types de cancers

En termes d'incidence, les cancers les plus fréquents au niveau mondial (à l'exception du cancer de la peau de type non mélanome) (Fig. 1.2) sont le cancer du poumon (12,3% du nombre total de cancers), du sein (10,4%), et du côlon-rectum (9,4%). Pour toute maladie, la relation entre l'incidence et la mortalité est une indication du pronostic, des taux d'incidence et de mortalité similaires indiquant une maladie essentiellement

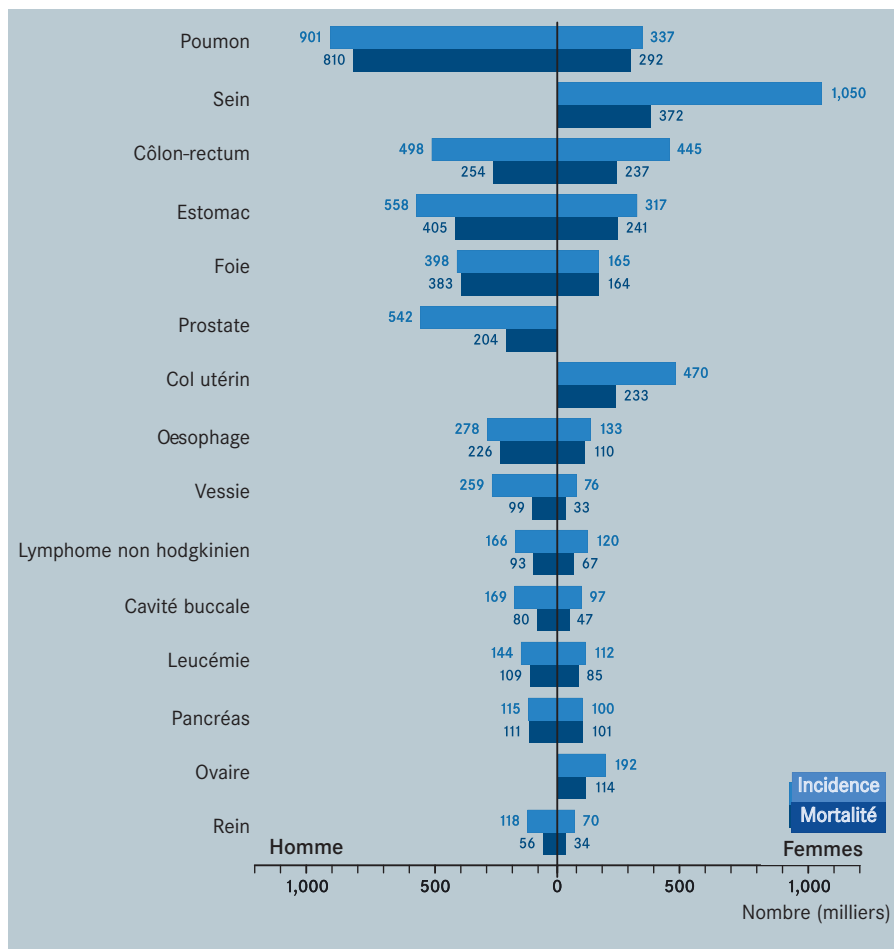


Fig. 1.2 Incidence et mortalité des cancers les plus répandus dans le monde.

incurable. Ainsi, le cancer du poumon est la cause de décès unique par cancer la plus importante dans le monde (1,1 million chaque année), puisqu'il est presque invariablement associé à un pronostic médiocre. À l'inverse, une intervention appropriée est souvent efficace pour éviter une issue fatale après un diagnostic de cancer du sein. Ainsi ce cancer, qui se place en seconde position en termes d'incidence, ne figure pas parmi les trois premières causes de décès par cancer, à savoir respectivement le cancer du poumon (17,8% de tous les décès par cancer), de l'estomac (10,4%) et du foie (8,8%).

La caractéristique la plus évidente de la distribution du cancer entre les sexes est

la prédominance du cancer du poumon chez les hommes (Fig. 1.2). Les cancers de l'estomac, de l'œsophage et de la vessie sont également beaucoup plus répandus chez les hommes. Ces différences de distribution entre les sexes sont souvent imputables aux différences d'exposition aux agents déclencheurs plutôt qu'aux variations de la prédisposition. Pour les autres types de tumeurs, cancers du côlon-rectum et du pancréas inclus, il n'y a que peu de différences dans la distribution par sexe. D'une manière générale, la relation entre l'incidence et la mortalité n'est pas affectée par le sexe. Ainsi, dans le cas d'un diagnostic de cancer du foie ou du pancréas, le pronostic est pessimiste pour les hommes

comme pour les femmes. En revanche, d'autres types de tumeurs répondent mieux au traitement. Ainsi, les cancers du sein, de la prostate et du col utérin ne causent le décès que d'une minorité des patients diagnostiqués.

Le fardeau du cancer est inégalement distribué entre les pays en développement et les pays développés, certains types de cancer spécifiques montrant des schémas de distribution différents (Fig 1.7). L'ensemble de l'Europe, le Japon, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et l'Amérique du Nord sont classés ici parmi les régions les plus développées, alors que l'Afrique, l'Amérique latine et les Caraïbes, l'Asie (à l'exception du Japon), la Micronésie, la Polynésie et la Mélanésie sont classées parmi les régions en développement ou les moins développées.

Comme l'expliqueront les prochains chapitres, de nombreuses différences dans la distribution du cancer entre les régions peuvent s'expliquer par des facteurs étiologiques. Les populations des pays en développement sont par exemple vulnérables face aux cancers pour



Fig. 1.3 Dans certaines régions, les eaux sont à l'origine de l'infection chronique par *Schistosoma haematobium*, susceptible de provoquer le cancer de la vessie.

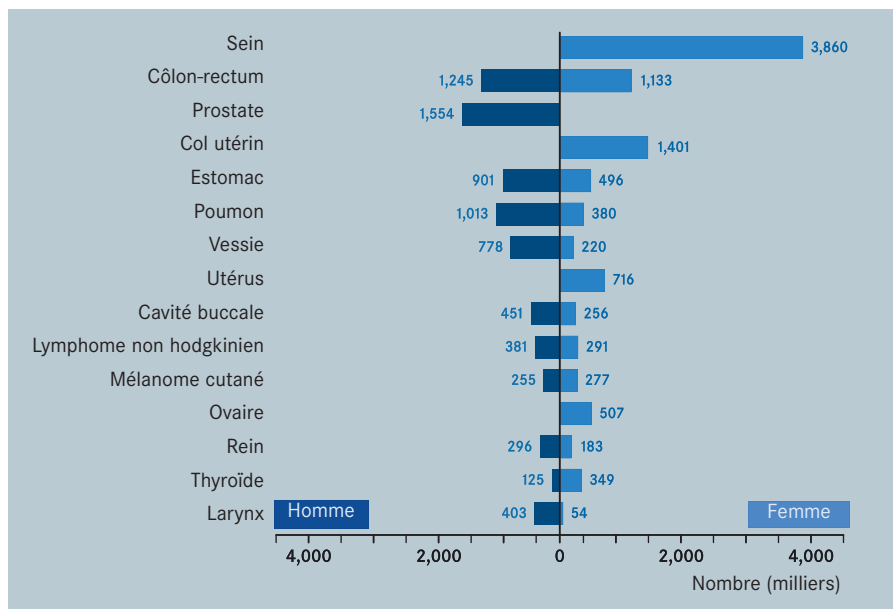


Fig. 1.4 Les cancers les plus répandus dans le monde en 2000, exprimés en milliers de personnes chez qui l'on a diagnostiqué un cancer dans les cinq dernières années.

lesquels les agents infectieux (et pathologies non malignes associées) jouent un rôle significatif [2] (*Les infections chroniques*, p. 56). On trouve parmi ceux-ci les cancers de l'estomac, du col utérin, du foie et éventuellement de l'œsophage. Il existe à l'inverse d'autres cancers – comme les cancers du côlon-rectum et de la prostate – pour lesquels le poids de la maladie pèse de manière disproportionnée sur les pays développés. Ces observations semblent être largement attribuables à des différences de mode de vie, où les facteurs alimentaires seraient censés jouer un rôle prépondérant.

La surveillance

L'étendue de la variation dans l'impact du cancer entre les différentes régions du monde est étudiée depuis plus de 50 ans. Les données permettant de telles comparaisons proviennent des registres du cancer et des statistiques de santé nationales et locales, en tenant compte des décès par cancer. L'exhaustivité et la précision des données accumulées par les registres du cancer se sont progressivement améliorées, ainsi que la proportion de la population mondiale incluse dans ces bases de données.

Le Centre international de Recherche sur le Cancer a joué un rôle prépondérant dans la mise en place des registres sur le cancer, l'accréditation des procédures de recueil de données, l'intégration et la présentation des résultats [3]. Un aspect de ce travail s'est concrétisé par la publication des éditions successives de *Cancer Incidence in Five Continents* [4].

Les registres du cancer fournissent les données relatives à l'incidence. Les taux d'incidence d'un pays ont été obtenus pour ce rapport par le biais des registres du cancer desservant l'ensemble de la population lorsque c'était possible, ou par un échantillon représentatif. Le nombre de registres du cancer a régulièrement augmenté au fil des années. Les registres couvrent l'ensemble des populations nationales, des régions spécifiques ou des sous-ensembles de ces dernières. Les registres fournissent également des statistiques sur la survie après un cancer. La prévalence du cancer (nombre de personnes vivant avec un cancer diagnostiqué dans les cinq dernières années) peut ainsi être estimée à partir de ces données d'incidence et de survie. Les chiffres de la mortalité selon la cause sont disponibles pour un grand nombre de pays, grâce à la

déclaration d'événements civils (naissances et décès), bien que le degré de détail et de qualité des données (à la fois en termes de précision sur la cause de décès enregistrée et d'exhaustivité de la déclaration) varie considérablement.

Les données les plus récentes de la banque de données de l'OMS sur la mortalité nationale ont été utilisées pour l'obtention d'informations sur les décès par cancer. Pour certains pays, un facteur de correction a été utilisé pour rendre compte d'une sous-notification connue et quantifiée des données de la mortalité.

En l'absence de l'une ou l'autre de ces sources d'information, une estimation de l'incidence de cancer a été faite à partir de l'information disponible sur la fréquence relative de différents cancers (par tranche d'âge et par sexe), appliquée à une incidence globale 'tous sites confondus' pour la région correspondante. Ces chiffres 'tous sites confondus' ont été calculés à partir des données que l'on a pu trouver pour la zone géographique correspondante.

Pour certains pays, des données ont pu être recueillies sur la mortalité, mais pas sur l'incidence. Dans ce cas, l'incidence a été estimée à l'aide de séries de modèles de régression, lesquels, pour une région, un type de cancer, un sexe ou une tranche d'âge donnée, prévoient l'incidence à partir de la mortalité, d'après les données des registres du cancer de la même région. À l'inverse, les taux d'incidence étaient disponibles pour certains pays ne disposant d'aucune donnée sur la mortalité. Dans ce cas, l'information sur la survie après un cancer permettait d'obtenir des estimations de la mortalité. La prévalence était estimée à partir de l'incidence et de la survie. Trois sources de données de survie au sein de la population ont été utilisées : le projet du CIRC intitulé *Cancer Survival in Developing Countries* [5], qui fournit des données de survie dans certaines populations de Chine, de Thaïlande, d'Inde et de Cuba pour l'ensemble des localisations considérées; le programme SEER couvrant 10% de la population des Etats-Unis [6] et le projet *EUROCORE II* fournissant des données à partir de plusieurs registres du cancer

européens [7]. Les estimations des populations de chaque pays (par âge et par sexe) proviennent des projections de populations des Nations Unies en 1998 [8]. Ces méthodes ont permis de produire des bases de données exhaustives contenant des informations sur la distribution du cancer selon l'incidence, la mortalité, la prévalence et l'âge, pour de nombreux pays et parfois même à un niveau local (ou pour des sous-populations) au sein d'un même pays. Des informations complémentaires ainsi que les méthodes utilisées pour le calcul des estimations de l'incidence, de la mortalité et de la prévalence sont résumées par ailleurs [9, 10]. Ne sera présenté ici qu'un aperçu partiel de l'ensemble des données disponibles.

La distribution du cancer par région

La Figure 1.8 illustre l'incidence du cancer pour 12 grandes 'régions'. Même par rapport à des zones géographiques aussi étendues, des différences marquées apparaissent en termes de localisation des tumeurs les plus courantes dans une région, et de classement de ces localisations cancéreuses. Certaines similarités,

d'importance équivalente, ont également pu être notées.

La validité du contraste de l'incidence du cancer dans les pays les plus et les moins développés (Fig. 1.7) est soutenue, au moins partiellement, par les modèles similaires d'incidence du cancer en Amérique et en Europe du Nord, dans l'Ouest de l'Europe et en Océanie (essentiellement l'Australie et la Nouvelle-Zélande). Les cancers du côlon-rectum, du poumon, du sein et de la prostate prédominent dans toutes ces régions, la seule déviation à ce modèle étant l'émergence majeure du mélanome en Australie et en Nouvelle-Zélande. Le centre et le Sud de l'Europe diffèrent tous deux marginalement de ce modèle en raison de l'incidence relativement élevée du cancer de l'estomac. Le cancer de la vessie occupe la cinquième ou la sixième position dans toutes ces régions (Océanie exceptée). L'Asie orientale, incluant le Japon et certaines régions de Chine, englobe des nations et des communautés divisées entre les catégories 'les plus développées' et 'les moins développées'. De la même manière, la distribution du cancer est évo-



Fig. 1.5 Les émissions dues à la circulation automobile et à d'autres sources de pollution de l'eau, du sol et de l'atmosphère pourraient être responsables de près de 4% de l'ensemble des cancers.



Fig. 1.6 Une jeune mère sénégalaise tient son enfant qui porte un sweatshirt illustré d'un logo de l'industrie du tabac.

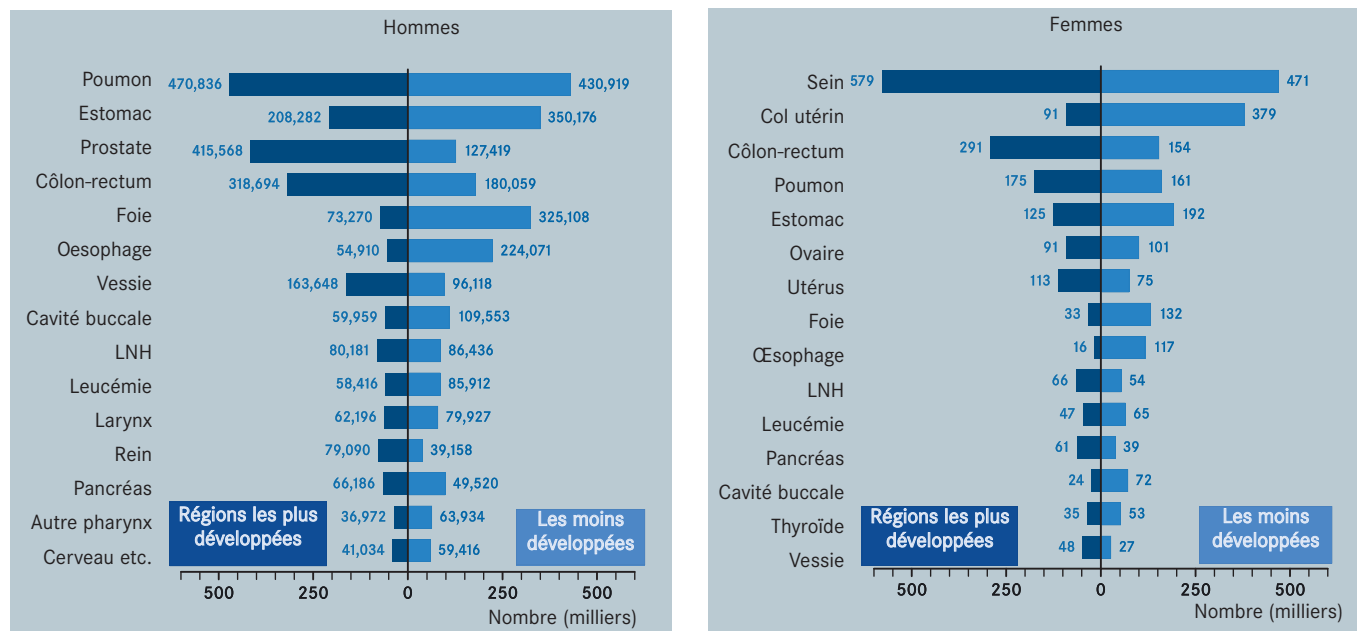
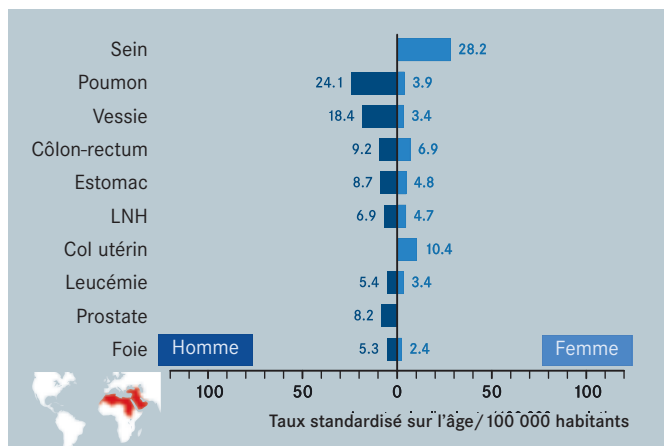
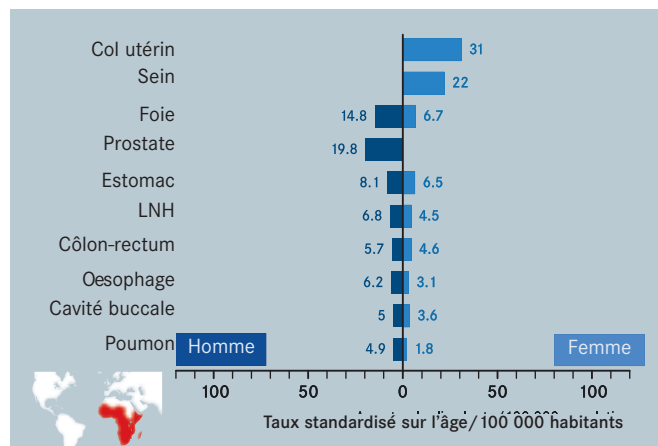


Fig. 1.7 Comparaison des cancers les plus répandus dans les pays les plus développés et les moins développés en 2000. LNH = Lymphome non hodgkinien

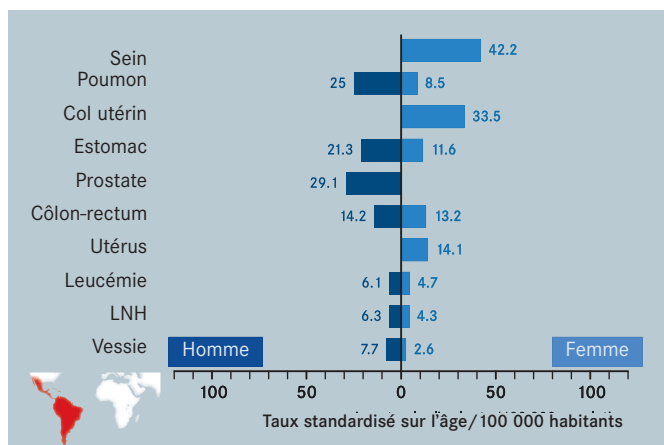
Fig. 1.8 Incidence du cancer dans douze régions du monde.



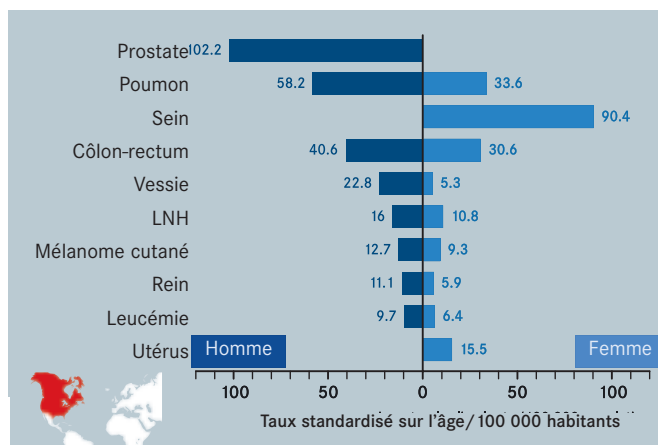
Incidence du cancer en Afrique du Nord et en Asie de l'Ouest.



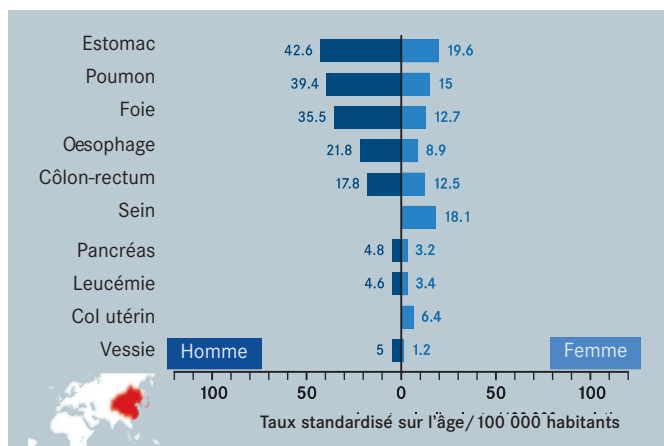
Incidence du cancer en Afrique sub-saharienne.



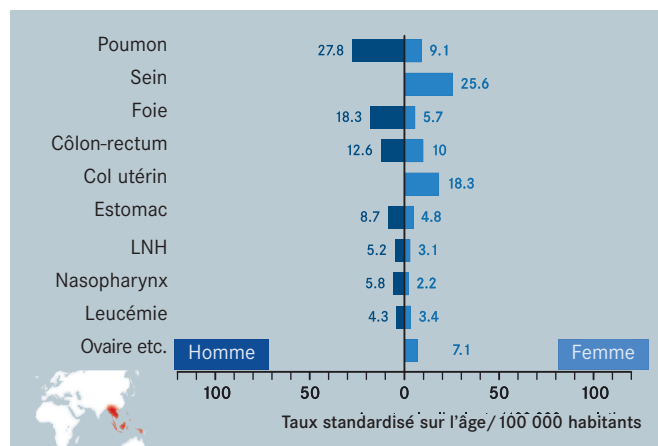
Incidence du cancer en Amérique du Sud, en Amérique Centrale et aux Caraïbes.



Incidence du cancer en Amérique du Nord.

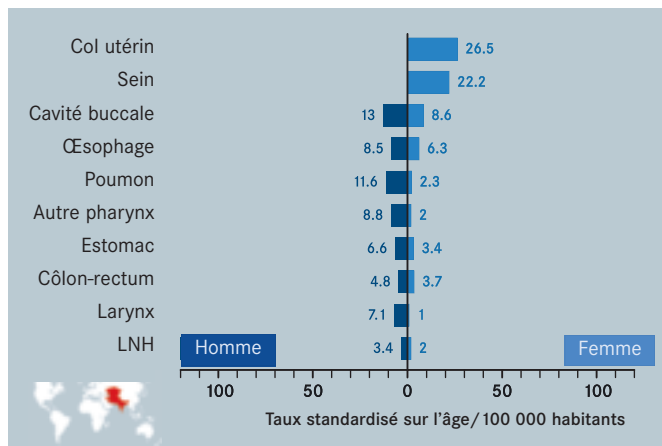


Incidence du cancer en Asie de l'Est.

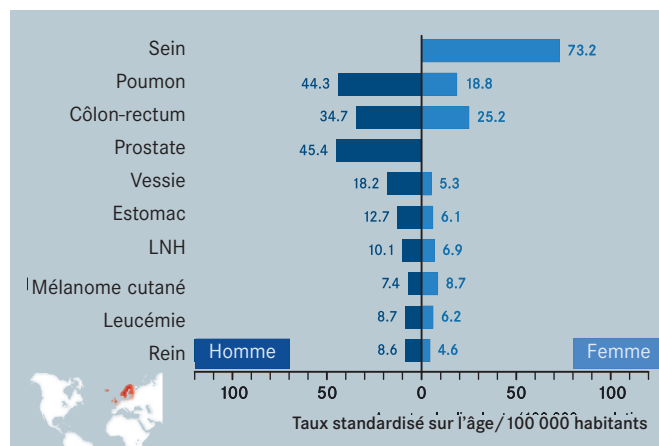


Incidence du cancer en Asie du Sud-Est.

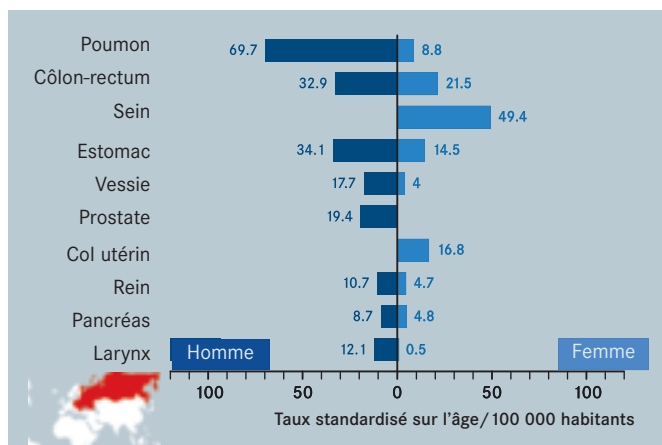
Fig. 1.8 Incidence du cancer dans douze régions du monde (suite).



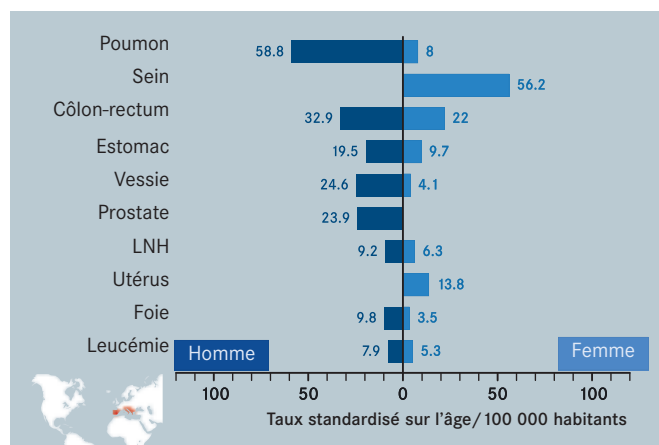
Incidence du cancer dans le sud de l'Asie Centrale.



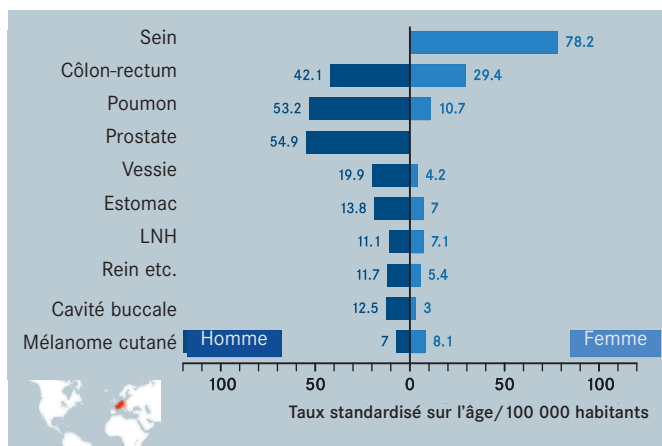
Incidence du cancer en Europe septentrionale.



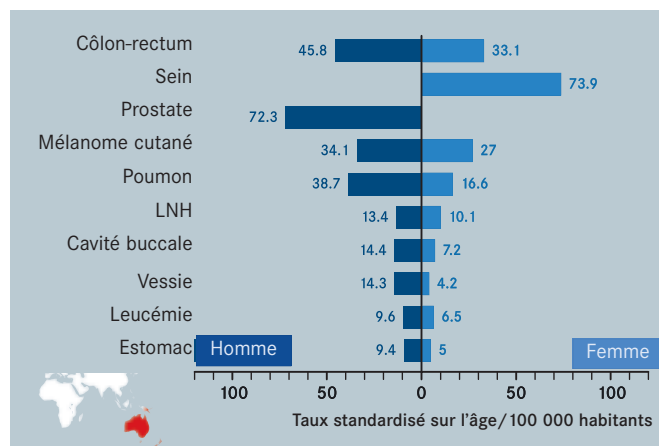
Incidence du cancer en Europe orientale.



Incidence du cancer en Europe méridionale.



Incidence du cancer en Europe occidentale.



Incidence du cancer en Océanie.

TERMES UTILISÉS EN EPIDEMIOLOGIE DU CANCER

Il existe plusieurs statistiques permettant de mesurer le fardeau du cancer dans une communauté donnée. La discussion suivante est présentée spécifiquement en relation avec le cancer, bien que dans la plupart des exemples, les termes discutés aient une application générale.

L'*incidence* décrit le nombre de nouveaux cas. Elle peut s'exprimer en nombre absolu de cas par an, ou en taux pour 100 000 personnes par an. Ce dernier fournit une approximation du risque moyen de développement d'un cancer, ce qui est utile pour dresser des comparaisons entre les populations (pays, groupes ethniques, ou différentes périodes pour un même pays, par exemple).

La *mortalité* représente le nombre de décès, et le taux de mortalité est le nombre de décès pour 100 000 personnes par an. Le nombre de décès fournit une mesure de la conséquence, ou de l'impact, du cancer. Elle représente le produit de l'incidence et de l'issue fatale pour un cancer donné. 'L'issue fatale', l'inverse de la survie, est la proportion de patients cancéreux qui décèdent. Les taux de mortalité mesurent donc le risque moyen pour la population de décéder d'un cancer spécifique, alors que l'issue fatale (1 moins la survie) représente la probabilité qu'un individu chez qui l'on a diagnostiqué un cancer en décède.

Taux L'incidence, la mortalité et d'autres données peuvent être présentées sous forme de taux, le plus souvent en rapport à des populations de 100 000 individus.

Les *taux standardisés sur l'âge* (TSA) prennent en compte les différences dans la structure d'âge des populations comparées. Ceci est nécessaire car le risque de cancer est fortement déterminé par l'âge; une population avec une forte pro-

portion de personnes âgées aura généralement une incidence de cancer plus grande qu'une population constituée d'individus jeunes. La standardisation est un ensemble de techniques utilisées pour effacer les effets des différences d'âge lors de comparaison de deux taux ou plus. Une standardisation peut ainsi être entreprise pour permettre une comparaison sur la base de populations d'une même structure d'âge pour laquelle une 'population standard mondiale' est communément utilisée.

La *prévalence* du cancer indique le nombre de personnes chez qui la maladie a été diagnostiquée et qui sont vivantes à un moment précis. La prévalence peut ainsi être caractérisée par le nombre de personnes vivant avec le cancer, bien qu'aucun consensus n'existe sur la signification précise de cette expression. Pour certains auteurs 'vivre avec le cancer' signifie avoir déjà été diagnostiqué, même si c'est plusieurs années auparavant et que la maladie n'a plus aucun impact sur l'individu. Ces conditions peuvent être assimilées à une guérison. Ce que l'on attend probablement de la prévalence dans la plupart des cas est le nombre d'individus traités pour un cancer (ou du moins nécessitant toujours une quelconque supervision médicale). De telles données sont non seulement difficiles à obtenir, mais elles varient aussi certainement d'un endroit à l'autre en fonction des pratiques médicales. Cependant, puisque la guérison est souvent, mais arbitrairement, mise sur le même plan que la survie après cinq ans, un compromis utile est d'estimer la prévalence comme correspondant au nombre d'individus chez lesquels on a diagnostiqué un cancer dans les cinq dernières années.

De nombreuses autres mesures sont utilisées pour évaluer l'impact d'une maladie, et celui du cancer en particulier. Elles comprennent les *années de vie perdues par personne* (combien d'années sur une durée de vie normale sont perdues à cause des décès par cancer). Les économistes ajustent souvent cette mesure en attribuant

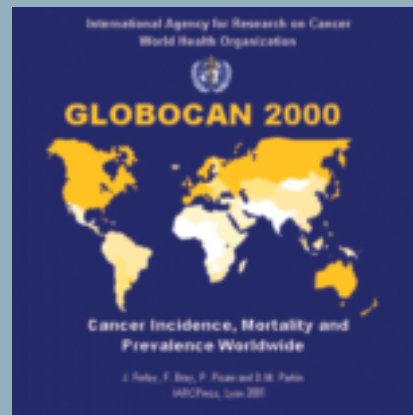


Fig. 1.9 La base de données Globocan 2000 est publiée sous forme de cédérom par IARCPress.



Fig. 1.10 Une équipe d'enregistrement du cancer à Ho Chi Minh Ville au Viet Nam.

des valeurs différentes aux années de vie selon les âges, de telle manière qu'une année économisée à 20 ans est par exemple plus 'précieuse' qu'à 60 ans. Un ajustement encore plus précis peut s'effectuer en calculant des *années de vie perdues ajustées en qualité ou handicap* (DALY), en attribuant une valeur numérique aux années vécues avec une qualité de vie réduite, entre le diagnostic et le décès (où la qualité = 0) ou la guérison (qualité = 1). De telles estimations nécessitent des données exhaustives sur l'incidence et la survie, ainsi que des approximations sur la qualité de vie dans des circonstances et pour des cultures différentes.

catrice de cela dans les régions les plus développées si l'on considère le cancer du poumon, du côlon-rectum et du sein, mais différente dans la mesure où le cancer de l'estomac, de l'œsophage et du foie constituent une préoccupation majeure. Dans les pays les moins développés, aucun groupement de cancers ne constitue de modèle clair ; il s'agit plutôt de modèles particuliers, spécifiques à de larges régions.

Le cancer du sein est important dans les communautés à la fois dans les pays les plus développés et les moins développés. À l'inverse, le cancer du col utérin est un problème particulièrement sérieux pour la plupart des pays en développement, dont le sud de l'Asie Centrale, l'Afrique subsaharienne et l'Amérique du Sud. Il existe également des cancers revêtant une importance particulière dans certaines régions. Ainsi, le cancer de la cavité buccale arrive en tête du classement dans le sud de l'Asie Centrale, le cancer du foie est particulièrement problématique en Afrique subsaharienne et certaines parties d'Asie, alors que le cancer de la vessie

est un problème majeur pour l'Afrique du Nord et l'Ouest de l'Asie.

Les possibilités de prévention et de traitement du cancer

Comme indiqué plus haut, le tableau du cancer dans le monde présenté dans cet ouvrage ne représente qu'un examen superficiel des données exhaustives disponibles sur la distribution du cancer. Malgré les limitations de l'évaluation actuelle, certains principes apparaissent clairement. Le fardeau du cancer dans le monde varie en fonction de la communauté. L'étendue des variations lorsque l'on compare les régions sub-continentales apparaît également au niveau national, et peut même être visible au niveau local. Comme le décrit ce rapport, la variation de l'incidence du cancer s'explique tout d'abord par l'influence de facteurs de risques particuliers dont elle est aussi l'indicateur. De nombreux facteurs de risques établis opèrent comme des causes de la maladie, dont on élucide progressivement les mécanismes biologiques. Pour la plupart, la compréhension des

causes du cancer fournit une base pour la prévention ou la détection précoce de la maladie. Cette transition, permettant de passer de la documentation d'une maladie à une base d'action peut également s'appliquer au traitement. Ainsi l'incidence, la mortalité et d'autres données permettent de mieux cerner le pronostic et l'efficacité d'un traitement pour tel ou tel type de cancers. La distribution du cancer évolue dans le temps, et des évaluations spécifiques sont généralement liées à une période donnée. Indépendamment de la modification dans la distribution, le fardeau du cancer est toujours présent. Ce fardeau implique la mort, dans la souffrance, de centaines de millions de personnes dans le monde. Ainsi que nous le soulignerons tout au long de ce volume, des interventions appropriées permettraient d'alléger progressivement ce fardeau.

REFERENCES

1. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P, eds (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.
2. Parkin DM, Pisani P, Muñoz N, Ferlay J (1998) The global health burden of infection. In: Weiss RA, Beral V, Newton R, eds, *Infections and Human Cancer (Vol. 33, Cancer Surveys)*, Cold Spring Harbor, Cold Spring Harbor Laboratory Press.
3. Parkin DM, Hakulinen T (1991) Analysis of survival. In: Jensen OM, Parkin DM, MacLennan R, Muir C, Skeet RG, eds, *Cancer Registration, Principles and Methods (IARC Scientific Publications No. 95)*, Lyon, IARC Press, 159-176.
4. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J, eds (1997) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII (IARC Scientific Publications No. 143 and IARC Cancerbase No. 2)*, Lyon, IARC Press.
5. Sankaranarayanan R, Black RJ, Parkin DM, eds (1998) *Cancer Survival in Developing Countries (IARC Scientific Publications, No. 145)*, Lyon, IARC Press.
6. SEER (1997) *SEER Cancer Statistics Review 1973-1994 (NIH Publication No. 92-2789)*, Bethesda, MD, USA, US Dept. of Health and Human Services, NCI.
7. Berrino F, Sant M, Verdecchia A, Capocaccia R, Hakulinen T, Esteve J, eds (1995) *Survival of Cancer Patients in Europe: the Eurocare Study (IARC Scientific Publications, No. 132)*, Lyon, IARC Press.
8. United Nations (1998) *World Population Prospects: the 1998 Revision*, New York, Nations Unies.
9. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P (2001) Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer*, 94: 153-156.
10. Pisani P, Parkin DM, Bray F, Ferlay J (1999) Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. *Int J Cancer*, 83: 18-29.

SITES INTERNET

IARC cancer epidemiology databases, including GLOBOCAN 2000 and the WHO Cancer Mortality Database: <http://www-dep.iarc.fr/>
ICD9 classification of diseases: <http://www.cdc.gov/nchs/about/major/dvs/icd9des.htm>

Les causes du cancer

Ce que l'on sait sur les causes du cancer provient d'une part de l'étude de l'évolution du cancer dans les populations humaines et, d'autre part, de l'observation des processus d'induction de tumeurs chez l'animal de laboratoire traité par des agents cancérogènes. Le tabac, l'amiante, les aflatoxines et les rayons ultraviolets font partie des cancérogènes les plus importants pour l'homme. Par ailleurs, près de 20% des cancers sont associés à des infections chroniques, dont les principales sont dues aux virus de l'hépatite (VHB, VHC) et du papillome humain (VPH), et à la bactérie *Helicobacter pylori*. Il est de plus en plus largement reconnu que les facteurs liés au mode de vie, comme l'alimentation, l'activité physique et la consommation d'alcool, jouent un rôle dans le développement du cancer. La prédisposition génétique peut aussi fortement influencer les risques liés aux expositions environnementales.



Edgard Maxence, Femme à l'orchidée, 1900 (RF 1989-41) Paris, musée d'Orsay.

LE TABAC

RESUME

- > La consommation de tabac provoque, en plus du cancer du poumon, des tumeurs du larynx, du pancréas, du rein et de la vessie. Associée à la consommation d'alcool, elle entraîne aussi une forte incidence de carcinomes de la cavité buccale et de l'œsophage. Dans la plupart des pays développés, le tabac est responsable de plus de 30% des tumeurs malignes.
- > Le risque de cancer du poumon est déterminé par la quantité de tabac consommée quotidiennement, la durée du tabagisme et la profondeur d'inhalation. Pour les fumeurs réguliers, le risque relatif de développer un cancer est plus de 20 fois supérieur à celui des non-fumeurs. La fumée du tabac environnementale (tabagisme passif) est également cancérigène, mais le risque est beaucoup moins important (risque relatif 1,15-1,2).
- > La fumée du tabac contient un nombre élevé de cancérigènes chimiques. Le modèle des mutations du gène suppresseur de tumeur p53 dans les tumeurs du poumon consécutives au tabagisme, suggère un rôle majeur des métabolites du benzo(a)pyrène dans le développement du cancer du poumon.
- > L'arrêt du tabagisme réduit considérablement le risque de cancer du poumon et d'autres cancers associés au tabac, même après plusieurs années de dépendance. Cependant, même dix ans après l'interruption, voire plus, le risque reste plus élevé que chez les individus n'ayant jamais fumé.
- > Le tabagisme est également responsable de plusieurs autres maladies non néoplasiques, dont les maladies cardiovasculaires et les maladies pulmonaires obstructives. L'espérance de vie des fumeurs réguliers est réduite de six à huit ans comparée à celle des personnes n'ayant jamais fumé.

L'OMS a identifié la consommation de tabac comme la première cause de décès évitable dans le monde. Le sujet sera traité ici uniquement par rapport au cancer, bien que le tabagisme entraîne un grand nombre de maladies cardiovasculaires et respiratoires [1]. Le tabagisme provoque le cancer du poumon et d'autres organes, et constitue la cause environnementale de cancer la plus étudiée. La plupart des informations disponibles font état du fardeau des maladies liées au tabagisme dans les pays plus développés; les connaissances sont bien moindres concernant les pays moins développés, bien que des prévisions puissent être établies avec certitude.

Préparation et consommation du tabac

La principale plante de tabac dans le monde est *Nicotiana tabacum*, bien que des variétés de *N. rustica* soient également cultivées et utilisées. Le tabac a été importé d'Amérique du Nord en Europe, en Asie et en Afrique dans la seconde moitié du 16ème siècle. Un siècle plus tard, le tabac était cultivé à des fins commerciales non seulement dans les colonies américaines, mais également en Europe et dans l'Est de l'Asie. La production industrielle de cigarettes a débuté dans la seconde moitié du 19ème siècle. Le tabac doit être traité avant de pouvoir être consommé. Deux principaux processus de traitement sont utilisés. Lors du séchage à l'air chaud, les feuilles mûres sont coupées et séchées par chaleur artificielle. Le tabac séché à l'air chaud est communément appelé 'blond' ou encore 'Virginie'. Lors du séchage à l'air naturel, le plant de tabac entier est récolté et aucune chaleur artificielle n'est utilisée. Le tabac séché à l'air naturel comprend le 'Maryland' et le tabac 'noir'. Les cigares sont également faits à partir de tabac séché à l'air naturel. D'autres méthodes moins répandues comprennent le séchage au soleil, au feu, ainsi que diverses adaptations locales. Les séchages à l'air et au soleil sont combinés pour le tabac dit 'oriental'.

C'est sous forme de cigarettes que le tabac est le plus consommé dans le monde [2]. Elles sont fabriquées à partir de feuilles de tabac finement coupées et enveloppées dans une feuille de papier ou de maïs, et pèsent entre 0,5 et 1,2 g. Le tabac peut être saupoudré de sucre ou d'autres agents aromatiques. Le tabac peut être fumé sous d'autres formes: les cigares et cigarillos (d'une grande variété de taille, poids et arômes, et dotés de noms locaux, comme cheroots, chuttas ou stuppen), le tabac pour pipes et pipes à eau, les bidis (tabac émietté roulé dans une feuille séchée de temburni), ainsi qu'un grand nombre de produits locaux. Le tabac est également chiqué, seul ou avec de la chaux éteinte, de la noix d'arec ou d'autres composés [3]. Cette habitude est courante en Inde ainsi qu'en Amérique du Sud, mais également en Amérique du Nord et en Europe du Nord. Le tabac à priser est consommé dans de nombreux pays, notamment en Scandinavie, en Inde et dans les pays voisins, dans le Bassin méditerranéen et dans le sud de l'Afrique. La composition du tabac à chiquer et à priser connaît des variations géographiques. De plus, d'autres produits non fumés sont utilisés dans diverses régions du monde (par exemple, le 'nass' d'Asie Centrale, mélange de tabac, de chaux, de cendre et d'autres ingrédients). La production mondiale de tabac repré-



Fig. 2.1 Marché du tabac au Zimbabwe. La consommation de tabac augmente rapidement dans les pays en développement.

Lieu	Production (tonnes/an)	Importations (tonnes)	Exportations (tonnes)
Etats-Unis	890 240	234 910	266 104
Europe	760 086	772 675	319 568
Russie	290 000	86 000	2 200
Afrique	274 624	85 989	187 208
Chine	2 000 000	80 000	10 000
Inde	525 000	100	104 862
Total	6 660 000	1 512 638	1 484 144

Tableau 2.1 Production du tabac, importations et exportations. L'exportation du tabac est, dans certaines régions telles que l'Afrique et l'Inde, une source de revenus majeure.



Fig. 2.2 Publicité d'un magazine des années 70 s'adressant aux femmes américaines.

sente quelques 700 millions de tonnes chaque année, dont presque un tiers uniquement pour la Chine [4]. Le commerce mondial du tabac constitue une entreprise économique majeure ; bien que les Etats-Unis et l'Europe soient leaders en la matière, l'Inde et plusieurs nations africaines sont également des exportateurs importants (Tableau 2.1).

Exposition

Les personnes directement exposées aux produits de la combustion du tabac sont les utilisateurs, à savoir les fumeurs actifs. La prévalence du tabagisme varie selon la région du globe et elle est sujette à des modifications (Fig. 2.8). La proportion de fumeurs diminue chez les hommes des pays industrialisés. Plus de 70% des hommes nés dans les premières décennies du 20ème siècle en Europe et en

Amérique du Nord ont fumé à un moment ou un autre de leur vie, mais cette proportion a récemment diminué. Il existe une proportion croissante d'anciens fumeurs dans de nombreux pays, en particulier dans les tranches d'âges les plus élevées.

Un schéma différent se dessine chez les femmes. A la différence des hommes, le tabagisme des femmes ne s'est répandu qu'à partir de la moitié du 20ème siècle. Même si dans certains pays, tels que le Royaume Uni, la proportion de femmes qui fument a commencé à diminuer ces dernières années, elle continue cependant d'augmenter dans la plupart des pays industrialisés [4]. Dans les pays en développement, les données disponibles sont moins exhaustives. Toutefois, il est clair que le tabagisme a fortement augmenté durant cette dernière décennie, dans bon nombre de ces pays. L'augmentation est particulièrement dramatique en Chine, où plus de 60 % des hommes adultes sont considérés comme fumeurs, ce qui représente environ un tiers du total des fumeurs dans le monde. La prévalence du tabagisme chez les femmes dans la plupart des pays en développement reste faible, bien que dans certains pays les jeunes filles en prennent l'habitude. Le tabac sans fumée est largement utilisé en Inde et dans les pays voisins, et la consommation de 'bidis' y est également répandue, cette dernière étant la forme de tabagisme disponible au meilleur marché. Les non-fumeurs sont exposés à la fumée de tabac environnementale, l'étendue de l'exposition étant déterminée en premier lieu par le fait que les membres de la famille fument ou non, et par les conditions en vigueur sur le lieu de travail. La quantité de fumée de tabac inhalée suite à une pollution atmosphérique est bien inférieure à celle inhalée par un fumeur actif [5].

Risque de cancer

Le tabagisme est la principale cause connue de décès lié au cancer dans le monde. Le tabagisme entraîne le plus souvent un cancer du poumon [6]. Le risque de cancer du poumon est lié pour un fumeur aux paramètres du tabagisme selon les principes de base de la cancérogénèse



Fig. 2.3 Le tabagisme des enfants augmente dans le monde entier.



Fig. 2.4 Jeune homme fumant le hookah (Bangladesh).

chimique: le risque est déterminé par la dose de l'agent cancérigène, la durée d'administration et l'intensité de l'exposition. Concernant ces déterminants du risque de cancer du poumon, les femmes sont au moins aussi susceptibles que les hommes. Une augmentation du risque de cancer du poumon (par rapport à un non-fumeur) est prouvée de façon constante, dès le plus bas niveau de consommation journalière. Elle est au moins liée de façon linéaire à une augmentation de la consommation (Fig. 2.6). Le risque est également proportionnel à la durée du tabagisme. Ainsi, le taux annuel de décès liés au cancer du poumon chez les 55-64 ans ayant fumé quotidiennement 21-39 cigarettes est environ 3 fois plus élevé chez les individus ayant commencé à fumer dès l'âge de 15 ans que chez ceux ayant commencé à fumer à 25 ans.

L'intensité de l'exposition à la fumée de tabac est déterminée par le vecteur du tabagisme (cigarette, cigare, pipe, hookah, etc.) et pour chacune de ces méthodes, par la 'profondeur' d'inhalation. Fumer des cigarettes de tabac brun représente un plus grand risque pour la plupart des cancers liés au tabac que fumer des cigarettes blondes. De la même manière, les cigarettes avec filtre et à teneur réduite en goudrons occasionnent

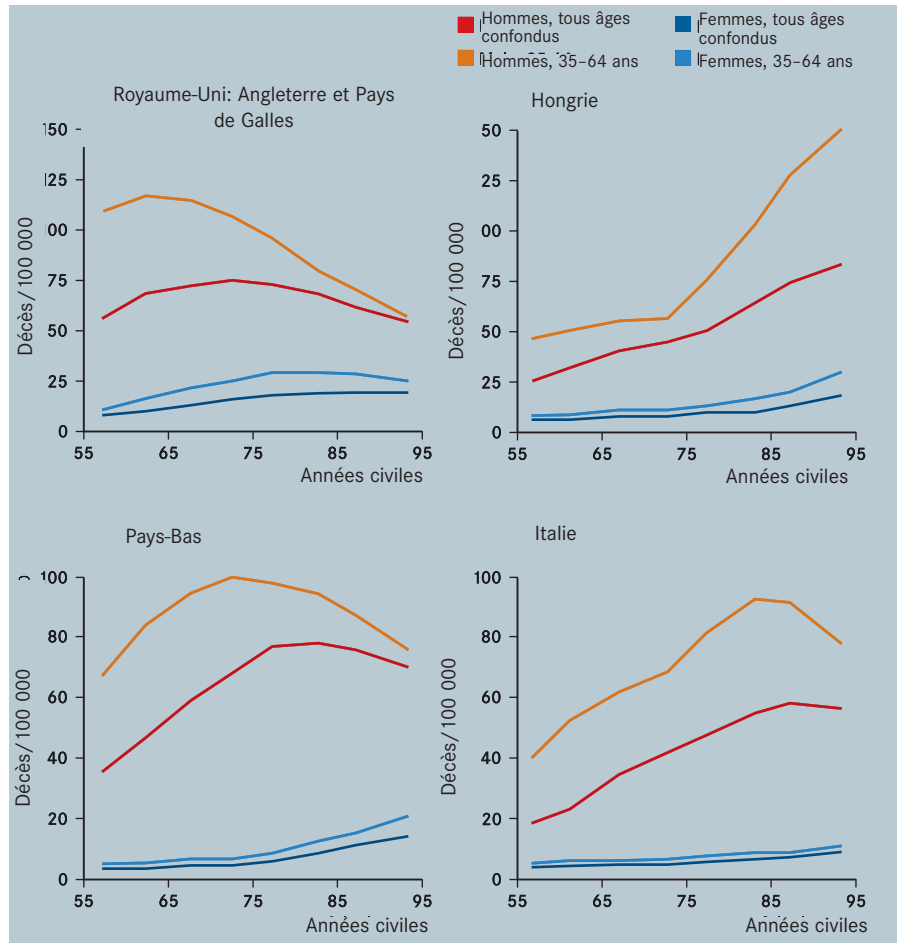


Fig. 2.5 La mortalité due au cancer du poumon diminue dans la plupart des pays industrialisés, à l'exception de la Hongrie qui possède désormais l'un des taux de mortalité due au cancer du poumon les plus élevés au monde.

un risque plus faible pour la plupart des cancers liés au tabac que les cigarettes sans filtre et à haute teneur en goudrons. Il n'existe cependant aucune cigarette 'sans risque': tous les produits de tabac à fumer comportent un risque cancérigène. Une fois rassemblées, les données épidémiologiques résumées ci-dessus établissent une 'relation de cause à effet' en raison de la constance des résultats, de la solidité de la relation, de sa spécificité et de la séquence de temps entre l'exposition et la maladie, et la relation dose-effet.

Dans de nombreuses communautés, le tabagisme et par conséquent le cancer du poumon, sont étroitement liés au statut social [6]. L'incidence du cancer du poumon varie énormément entre les communautés dans le monde. Des taux élevés

sont observés dans certaines régions d'Amérique du Nord, alors que les pays en développement ont les taux les plus faibles (Fig. 2.7). Aux Etats-Unis, en Europe et au Japon, 83 à 92% des cancers du poumon chez les hommes, et 57 à 80 % chez les femmes, sont liés au tabac. L'impact du cancer du poumon est le plus fort lorsque la population a atteint une prévalence maximale du tabagisme qui s'est prolongée pratiquement tout au long de la durée de vie des fumeurs. La prévalence du tabagisme augmentant, il est probable qu'une épidémie de cancers du poumon balaie les pays en développement dans les décennies à venir [8].

Le tabagisme entraîne, en plus du cancer du poumon, des cancers du larynx, de la

Substances	Fumée de tabac (par cigarette)	Tabac sans fumée (ng/g)
Aldéhydes volatils		
Formaldéhyde	20-105 mg	2 200-7 400
Acétaldéhyde	18-1 400 mg	1 400-27 400
Crotonaldéhyde	10-20 mg	200-2 400
Nitrosamines		
N-Nitrosodiméthylamine	0,1-180 ng	0-220
N-Nitrosodiéthylamine	0-36 ng	40-6 800
N-Nitrosopyrrolidine	1,5-110 ng	0-337
Nitrosamines spécifiques du tabac		
N'-Nitrosornicotine (NNN)	3-3700 ng	400-154 000
Nitrosométhylamino-4(pyridyl)-3-1-butanone-1 (NNK)	0-770 ng	0-13 600
4-(N-Nitrosométhylamino)-3-pyridinebutyraldéhyde (NNAL)	+	+
N'-Nitrosoanabasine (NAB)	14-46 ng	0-560
Métaux		
Nickel	0-600 ng	180-2 700
Cadmium	41-62 ng	700-790
Polonium 210	1-10 mBq	0,3-0,64 pCi/g
Uranium 235 et 238	-	2,4-19,1 pCi/g
Arsenic	40-120 ng	
Hydrocarbures aromatiques polycycliques		
Benzo[a]pyrène	20-40 ng	>0,1-90
Benzo[a]anthracène	20-70 ng	-
Benzo[b]fluoranthène	4-22 ng	-
Chrysène	40-60 ng	-
Dibenzo[a,l]pyrène	1,7-3,2 ng	-
Dibenz[a,h]anthracène	+	-

Tableau 2.2 Agents cancérigènes dans la fumée de tabac et le tabac non fumé. + = présent, - = absent

cavité buccale, du pharynx, de l'œsophage, du pancréas, des reins et de la vessie [2] (Tableau 2.3). On observe un rapport dose-effet constant entre le nombre de cigarettes fumées et le risque de développer ces cancers. La plupart des données concernent la cigarette, mais le cigare et la pipe présentent par exemple un risque de cancer de la cavité buccale plus élevé que la cigarette. Concernant le cancer de la vessie et du rein, les risques varient selon la durée et l'intensité du tabagisme, mais restent néanmoins inférieurs au risque de cancer du poumon. Le risque de développer un cancer de la cavité buccale est environ deux fois plus

important chez les fumeurs consommant de l'alcool que chez ceux qui n'en consomment pas. Ces taux sont dix fois (ou plus) supérieurs pour le cancer du larynx, et cinq fois (ou plus) supérieurs pour le cancer de l'œsophage. La proportion de ces cancers imputables au tabagisme varie en fonction de la localisation de la tumeur et selon les communautés, mais reste particulièrement élevée (80% ou plus) pour le cancer du pharynx. Le risque de cancer du poumon, comme pour les autres cancers liés au tabagisme, présente la caractéristique de diminuer après sevrage, par rapport au risque des fumeurs qui continuent de fumer. Le risque

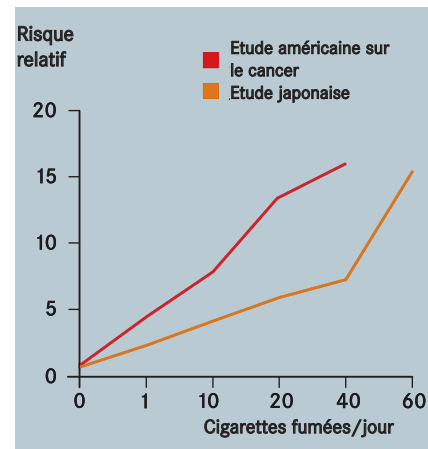


Fig. 2.6 Le risque de cancer du poumon est déterminé par le nombre de cigarettes fumées

relatif de cancer pour la plupart des localisations est considérablement plus faible, cinq ans après le sevrage, par rapport aux individus continuant à fumer, bien que les risques de cancer de la vessie et d'adénocarcinome du rein semblent persister plus longtemps avant de diminuer. En dépit du bénéfice clairement établi du sevrage, le risque des anciens fumeurs ne diminuera pas au point de revenir à celui des individus n'ayant jamais fumé. Dans l'ensemble, la diminution du risque de cancer du poumon et autres cancers, consécutive à l'arrêt du tabac, est une preuve de plus (s'il était nécessaire) que le tabagisme est à l'origine de ces maladies (*Lutte anti-tabac*, p. 130). Fumer peut provoquer d'autres types de cancer [9], dont le cancer de l'estomac, du foie, du nez, et la leucémie myéloïde. À l'inverse, l'augmentation de l'incidence du cancer de l'intestin et du col utérin peut être en partie causée par un co-facteur. L'exposition à la fumée de tabac environnementale provoque le cancer du poumon et peut-être le cancer du larynx, bien que le fardeau de la maladie soit très inférieur chez ces 'fumeurs involontaires' comparé à celui des fumeurs actifs ; le risque relatif est estimé à environ 1,15-1,2. L'association entre l'exposition à la fumée de tabac environnementale et un risque accru de cancer du sein est controversée [5]. On a estimé que le tabagisme était responsable de près de 25% de l'ensemble

Cancers formellement associés au tabagisme	Sexe	Mortalité standardisée pour 100 000/an		Risque relatif	Excès de risque absolu pour 100 000/an	Proportion attribuable (%)*
		N'a jamais fumé	Fume actuellement des cigarettes			
Cancer du poumon	H	24	537	22.4	513	87
	F	18	213	11.9	195	77
Cancer des voies respiratoires supérieures	H	1	27	24.5	26	89
	F	2	10	5.6	8	58
Cancer de la vessie et autres organes urinaires	H	18	53	2.9	35	36
	F	8	21	2.6	13	32
Cancer du pancréas	H	18	38	2.1	20	25
	F	16	37	2.3	21	29
Cancer de l'oesophage	H	9	68	7.6	59	66
	F	4	41	10.3	37	74
Cancer du rein	H	8	23	3	15	37
	F	6	8	1.4	2	11

Etude américaine sur le cancer. Hommes et femmes âgés de 35 ans et plus. *La proportion attribuable représente la proportion de l'ensemble des décès dus à la pathologie spécifiée qui sont attribuables au cancer, en supposant que 30% de la population fume actuellement, et que l'excès de risque chez les fumeurs est lié au tabagisme.

Tableau 2.3 Le tabagisme augmente le risque de nombreux cancers chez l'homme.

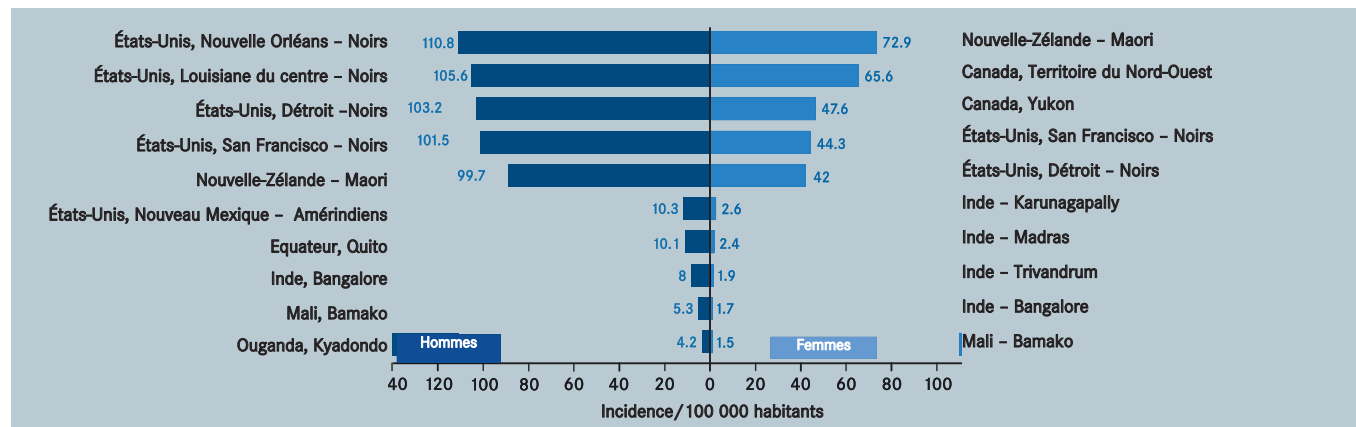


Fig. 2.7 Les cinq taux d'incidence les plus élevés et les plus faibles de cancer du poumon chez les hommes et les femmes.

des cancers chez l'homme, 4% chez la femme, et hommes et femmes confondus, environ 16% de tous les cancers dans les pays les plus développés et 10% dans les pays les moins développés [11], bien que certaines estimations atteignent près de 30% [12]. Le faible risque chez les femmes (et dans une moindre mesure dans les pays en développement) est dû à

une faible consommation de tabac durant les dernières décennies. Une récente tendance à la hausse du tabagisme féminin dans de nombreux pays en développement entrainera un nombre de cancers attribuables au tabac beaucoup plus important dans les années à venir. L'usage du tabac non fumé est associé à un risque plus élevé de cancers de la tête et du

cou [10]. La chique de produits à base de tabac étant particulièrement répandue dans le Sud de l'Asie, elle représente un danger cancérigène majeur dans cette région.

Interaction avec d'autres facteurs de risques

La consommation d'alcool, l'exposition à l'amiante et aux rayonnements ionisants

entrent en interaction avec le tabagisme et surdéterminent le risque de certains cancers [13]. Concernant la consommation d'alcool et le tabagisme, les risques de cancer du larynx, de l'œsophage et de la cavité buccale sont multipliés par rapport aux risques relatifs générés par l'exposition à l'un des facteurs en l'absence d'un autre. Pour les individus exposés à la fois à l'amiante et à la fumée du tabac (par exemple les fumeurs travaillant dans l'industrie des isolants), le risque de cancer du poumon est également multiplié, bien que le fait de fumer n'affecte pas le risque de mésothéliome (type de tumeur causé spécifiquement par l'amiante). L'arrêt du tabac peut diminuer considérablement le risque de cancer du poumon chez les personnes ayant été exposées à l'amiante par le passé.

Les mécanismes de la cancérogenèse

Le tabac représentant le cancérogène le plus dangereux pour l'homme, l'élucidation des mécanismes aboutissant à un cancer chez les personnes exposées à la fumée de tabac fournit une aide considérable pour l'évaluation des possibilités de prévention, et pourrait être appropriée pour la prévention d'autres types de cancers induits par des facteurs environnementaux.

La fumée du courant principal (le produit inhalé par les fumeurs) est un aérosol contenant environ 4000 produits chimiques spécifiques, à un taux de 1010 particules par mL. La matière particulaire (les goudrons) est formée à partir de 3500 composés, dont la nicotine en premier lieu (de 0,1 à 2,0 mg par cigarette) et la plupart des hydrocarbures aromatiques polycycliques contenus dans la fumée [14]. Les composés portant un radical *N*-nitroso constituent une autre classe de cancérogènes présents dans la fumée du tabac, en particulier les dérivés nitrés de la nicotine et nor nicotine [15]. Les produits chimiques comme les amines aromatiques, le benzène et les métaux lourds, indépendamment reconnus cancérogènes pour l'homme, sont aussi présents dans la fumée de tabac (Tableau 2.2). L'usage du tabac non fumé entraîne une exposition aux composés nitrés du tabac, mais pas aux hydrocarbures aro-

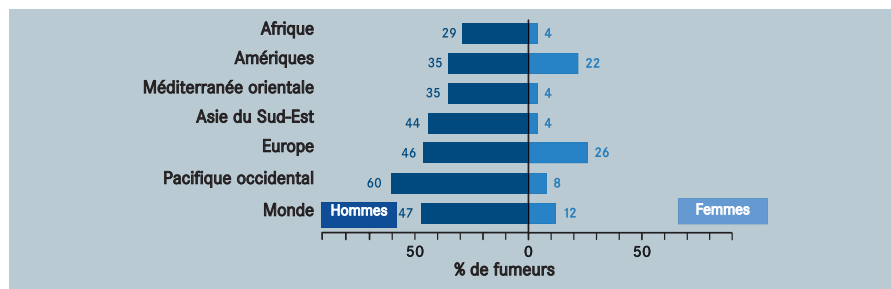


Fig. 2.8 Estimation de la prévalence du tabagisme chez les adultes par région du monde, au début des années 1990.

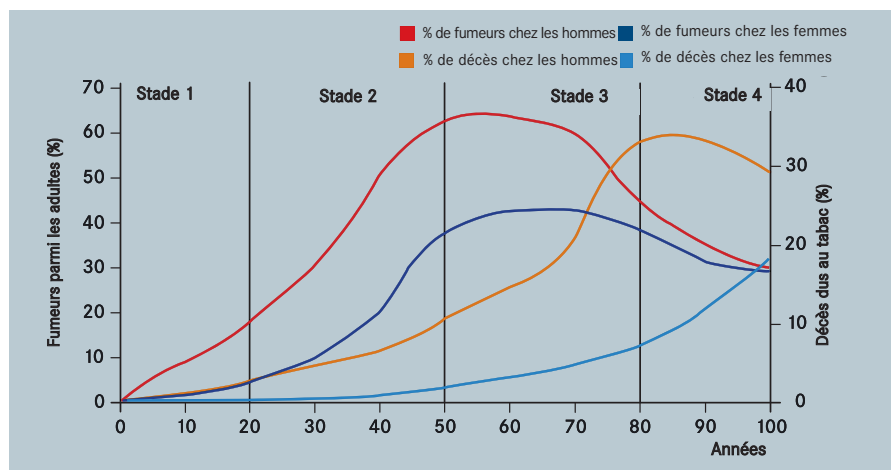


Fig. 2.9 Modèle décrivant les stades de l'épidémie de tabagisme, basé sur les données des pays développés. Il est intéressant de noter le décalage dans le temps entre l'augmentation de la consommation et la manifestation du cancer du poumon.

matiques polycycliques, qui sont eux issus de la combustion du tabac.

Le cancer causé par la fumée du tabac ne peut être attribué à aucun des composés chimiques, ou aucune des classes chimiques présentes, mais résulte plutôt d'un effet global du mélange complexe de produits chimiques dans la fumée. Des inférences mécaniques déduites des études épidémiologiques, accompagnées de données appropriées, indiquent un scénario compatible avec une 'cancérogenèse multi-étapes', au niveau cellulaire et moléculaire (*Cancérogenèse multi-étapes*, p. 84) [16].

Les études épidémiologiques indiquent que les divers agents cancérogènes contenus dans la fumée du tabac exercent un effet sur les premières et les dernières étapes du processus de cancérogenèse

pour le cancer du poumon, de la vessie, et de la tête et du cou (les données concernant les autres cancers ne sont pas appropriées pour une telle évaluation). L'indication des effets précoces des cancérogènes du tabac repose sur le risque élevé de cancer associé à la précocité de l'habitude tabagique et proportionnel à la durée de celle-ci; la persistance de ce risque élevé, quoiqu'il diminue dans le temps après sevrage, milite pour sa part fortement en faveur d'effets cancérogènes tardifs.

La plupart des cancérogènes chimiques contenus dans la fumée du tabac nécessitent une activation métabolique pour exercer leur effet [17]. Les enzymes requises sont présentes dans les poumons et autres organes 'cibles'. Le risque individuel peut être affecté par l'activité et les

niveaux d'enzymes telles que la glutathion-S-transférase, le cytochrome P450 et les N-acétyl-transférases. Lors du processus métabolique, les formes réactives des hydrocarbures aromatiques polycycliques, nitrosamines et amines aromatiques sont générées et se lient par covalence sur l'ADN dans les différents tissus. Ces adduits à l'ADN, et les produits de leur réparation, sont détectés dans les tissus, les liquides corporels et l'urine des

fumeurs et des personnes exposées à la fumée de tabac environnementale. La génétique moléculaire des cancers du poumon et des autres cancers associés au tabac est en cours d'élucidation. Un nombre croissant de gènes sont impliqués dans l'issue cancérogène [18]. Le degré de compréhension actuelle est illustré par l'étude des gammes de mutation du gène *p53*. Lorsque l'on compare les fréquences d'une mutation partic-

ulière dans les cancers du poumon de fumeurs et de non-fumeurs, les différences sont évidentes. En utilisant des systèmes expérimentaux appropriés, les mutations mises en évidence chez les fumeurs sont attribuables, du moins en partie, à l'erreur de lecture causée par la liaison de certains hydrocarbures aromatiques polycycliques à l'ADN [19].

APPROCHES PHARMACOLOGIQUES POUR LUTTER CONTRE LA DÉPENDANCE AU TABAC

Le sevrage tabagique est très difficile. Les enquêtes montrent que 74% des fumeurs désirent arrêter et que 70% d'entre eux ont déjà fait des tentatives; cependant les taux de succès restent faibles (US Department of Health and Human Services, *Healthy People 2000 Review*, 1994). La difficulté rencontrée par la plupart des fumeurs reflète à la fois une habitude et une dépendance physiologique. L'arrêt du tabac implique également de mettre fin à une dépendance que les fumeurs ont contracté à une période vulnérable de leur existence (*Lutte anti-tabac*, p. 128).

Les faibles taux de succès associés aux tentatives d'arrêt non accompagnées lais-

sent penser qu'il est souhaitable d'accompagner ce sevrage d'un traitement pharmacologique, sauf contre-indication médicale.

Les traitements contre la dépendance au tabac comprennent les traitements de substitution de la nicotine et un traitement non nicotinique (Okuyemi KS et coll., *Arch Family Med*, 9: 270-281, 2000 ; The Tobacco Use and Dependence Clinical Practice Guideline Panel, *JAMA*, 283: 3244-3254, 2000). Les traitements de substitution nicotinique comprennent la gomme polacrilex nicotine, des timbres de nicotine transdermique, des aérosols nicotiniques nasals, des tablettes de nicotine sublinguales, et des inhalateurs de nicotine. Seuls 25 % des tentatives ont cependant recours à un traitement de substitution à la nicotine. Le seul traitement non nicotinique approuvé est l'anti-dépresseur chlorhydrate

de bupropion. D'autres anti-dépresseurs, tels que la nortriptyline et le moclobémide semblent prometteurs, mais leur utilisation n'a généralement pas été approuvée.

La combinaison de deux traitements de substitution à la nicotine (timbre plus gomme à mâcher, aérosol, inhalateur) ou un traitement de substitution à la nicotine associé à un traitement non nicotinique, peuvent entraîner de meilleurs résultats que pris séparément.

En résumé, les traitements aident moins d'un fumeur sur cinq et ne sont pas utilisés par la majorité des fumeurs essayant d'arrêter. De récents progrès dans la compréhension des bases pharmaco-neurologiques de la dépendance à la nicotine semblent prometteurs pour le développement de nouveaux traitements.

REFERENCES

- Wald NJ, Hackshaw AK (1996) Cigarette smoking: an epidemiological overview. *Br Med Bull*, 52: 3-11.
- IARC (1986) *Tobacco Smoking (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 38)*, Lyon, IARC Press.
- IARC (1985) *Tobacco Habits Other Than Smoking; Betel-quid and Areca-nut Chewing; and Some Related Nitrosamines (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 37)*, Lyon, IARC Press.
- Corrao MA, Guindon GE, Sharma N, Shokoochi DF, eds (2000) *Tobacco Control Country Profiles*, Atlanta, Georgia, American Cancer Society.
- Law MR, Hackshaw AK (1996) Environmental tobacco smoke. *Br Med Bull*, 52: 22-34.
- Boyle P, Maisonneuve P (1995) Lung cancer and tobacco smoking. *Lung Cancer*, 12: 167-181.
- Stellman SD, Resnicow K (1997) Tobacco smoking, cancer and social class. In: Kogevinas M, Pearce N, Susser M & Boffetta P, eds, *Social Inequalities and Cancer*, (IARC Scientific Publications, No. 138), Lyon, IARC Press, 229-250.
- Chen ZM, Xu Z, Collins R, Li WX, Peto R (1997) Early health effects of the emerging tobacco epidemic in China. A 16-year prospective study. *JAMA*, 278: 1500-1504.
- Doll R (1996) Cancers weakly related to smoking. *Br Med Bull*, 52: 35-49.
- Winn DM (1997) Epidemiology of cancer and other systemic effects associated with the use of smokeless tobacco. *Adv Dent Res*, 11: 313-321.
- Parkin DM, Pisani P, Lopez AD, Masuyer E (1994) At least one in seven cases of cancer is caused by smoking. Global estimates for 1985. *Int J Cancer*, 59: 494-504.
- Doll R, Peto R (1981) The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risk of cancer in the USA today. *J Natl Cancer Inst*, 66: 1191-1308.
- Levi F (1999) Cancer prevention: epidemiology and perspectives. *Eur J Cancer*, 35: 1912-1924.
- Rodgman A, Smith CJ, Perfetti TA (2000) The composition of cigarette smoke: a retrospective, with emphasis on polycyclic components. *Hum Exp Toxicol*, 19: 573-595.
- Brunnemann KD, Prokopczyk B, Djordjevic MV, Hoffmann D (1996) Formation and analysis of tobacco-specific N-nitrosamines. *Crit Rev Toxicol*, 26: 121-137.
- Shields PG (2000) Epidemiology of tobacco carcinogenesis. *Curr Oncol Rep*, 2: 257-262.
- Hecht SS (1999) Tobacco smoke carcinogens and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 91: 1194-1210.
- Shields PG, Harris CC (2000) Cancer risk and low-penetrance susceptibility genes in gene-environment interactions. *J Clin Oncol*, 18: 2309-2315.
- Hainaut P, Hollstein M (2000) p53 and human cancer: the first ten thousand mutations. *Adv Cancer Res*, 77: 81-137.
- IARC (2004) *Tobacco Smoke and Involuntary Smoking (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 83)*, Lyon, IARC Press.

SITES INTERNET

Tobacco & Cancer, The American Cancer Society: http://www.cancer.org/docroot/PED/ped_10.asp?sitearea=PED

Tobaccopedia, an online tobacco encyclopaedia: <http://tobaccopedia.org/>

LA CONSOMMATION D'ALCOOL

RESUME

- > Une forte consommation d'alcool entraîne le cancer de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, de l'œsophage et du foie, et peut augmenter le risque de cancer du sein et du cancer colorectal.
- > Le risque est lié de manière linéaire à la consommation quotidienne moyenne.
- > Une faible consommation semble exercer une protection contre les maladies cardiovasculaires.
- > Le risque de cancer de la cavité buccale, du pharynx, du larynx et de l'œsophage est nettement plus élevé en cas de tabagisme associé.

Les boissons contenant de l'alcool (nom commun de l'éthanol), produit de la fermentation des hydrates de carbone, sont issues d'une tradition ancestrale dans la plupart des sociétés. En dépit d'une variété importante, la plupart des boissons alcoolisées peuvent être regroupées dans la catégorie des bières (brassées par la fermentation du malt d'orge contenant typiquement 5% d'alcool), des vins (obtenus à partir de la fermentation du jus de raisin ou de grappes écrasées, contenant 12% d'alcool), ou des liqueurs (issues de la distillation d'une grande variété de produits céréaliers, de légumes et de fruits, et contenant 40% d'alcool). Le cidre et les vins doux et aromatisés sont des boissons moins répandues et souvent limitées à des régions particulières. A l'échelle mondiale, la consommation de boissons alcoolisées par les adultes, calculée sur la base des chiffres officiels, équivaut à 4 L d'alcool par an (ou 9 g/jour), correspondant à environ 3% de la moyenne de l'apport total en calories [1]. La consommation non officielle est cependant estimée à un chiffre de 20% à 100% supérieur aux chiffres officiels, selon le pays. La majeure partie de l'alcool 'non

officiel' est vendu illégalement au marché noir (pour éviter l'imposition) ou produit pour un usage privé. Il existe une forte variabilité régionale dans les niveaux de consommation, avec un minimum (< 1 L par an) dans le sud et l'ouest de l'Asie, et un maximum (> 12 L par an) dans le centre et le sud de l'Europe. La distribution de chaque type de boisson est également spécifique à chaque pays (Fig. 2.10). Les chiffres officiels montrent une diminution de la consommation d'alcool dans les pays plus développés, ainsi qu'une augmentation de la consommation ces dernières années dans les pays moins développés.

Cancers provoqués

L'association causale entre la consommation d'alcool et les cancers buccaux, œsophagiens, hépatiques, et autres, a été clairement établie[1], par le biais d'études épidémiologiques cas-témoins et de cohortes menées dans plusieurs populations ayant des niveaux de consommation différents. En particulier, les études évaluant le risque de cancer chez les brasseurs et chez les patients alcooliques ont fourni des indications importantes sur le rôle cancérigène de l'alcool. Une association causale est également établie dans le cas du cancer du sein, et elle est probable pour le cancer du côlon-rectum [2,3]. Un

effet éventuellement cancérigène de la consommation d'alcool sur d'autres organes (comme le poumon) a été suggéré, mais les indices restent non concluants [4]. Une association entre l'apport d'alcool et le risque de cancer de la tête et du cou est indiquée par le modèle géographique de ces néoplasmes ; les pays (et les régions de ces pays) avec une forte consommation d'alcool figurent parmi les incidences les plus élevées de ces néoplasmes.

Pour l'ensemble des cancers causés par la consommation d'alcool, le risque est fonction linéaire du niveau de consommation,

Consommation d'alcool moyenne	Risque relatif (intervalle de confiance à 95%)
Pas d'alcool	1
> 0 à 30 g/jour	1,2 (0,4 - 3,4)
> 30 à 60 g/jour	3,2 (1,0 - 10,1)
> 60 g/jour	9,2 (2,8 - 31,0)

*Ajusté pour le temps de suivi, le sexe, l'éducation, l'indice de masse corporelle (IMC), la consommation de fruits et légumes, le tabagisme et l'apport énergétique.

Tableau 2.4 La consommation d'alcool augmente le risque de cancer du tractus gastro-intestinal supérieur.

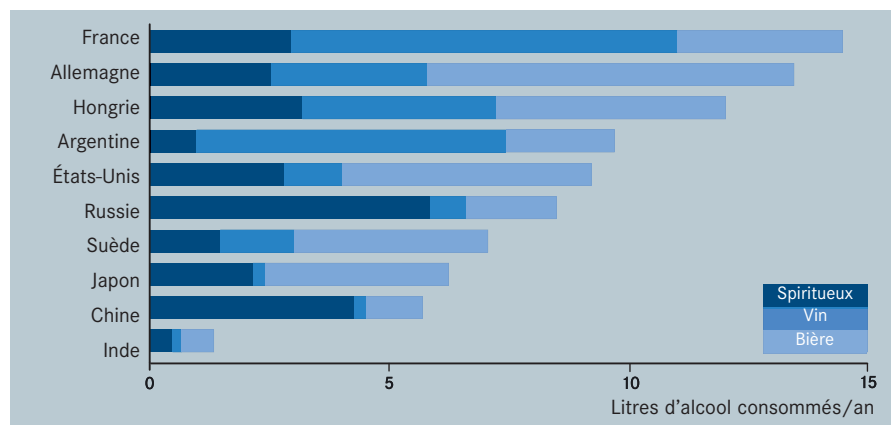


Fig. 2.10 Schémas de la consommation d'alcool, exprimés en volumes moyen d'éthanol pur, dans certains pays sélectionnés, en 1994.

jusqu'à un apport d'environ 80 g/jour (un litre de vin, un quart de litre de liqueur), niveau au-dessus duquel la relation dose-réponse est moins clairement définie. L'ampleur de l'augmentation du risque associé à un taux spécifique de consommation d'alcool varie selon chaque type de tumeur. Le risque de cancer de la tête et du cou est de 5 à 10 fois supérieur chez les gros buveurs par rapport aux abstinents, l'effet cancérigène de l'alcool paraissant être plus puissant dans la cavité buccale, le pharynx et l'œsophage, et plus faible au niveau du larynx. Le risque relatif de cancer du sein chez les femmes ayant une forte consommation d'alcool est pratiquement doublé.

La plupart des données disponibles sur le rôle cancérigène de l'alcool chez l'homme proviennent d'études épidémiologiques basées sur des entretiens ou des approches similaires. Puisque la consommation d'alcool est fortement stigmatisée socialement au sein de nombreuses populations, il est probable que les individus sous-estiment et ne déclarent pas la totalité de leur apport en alcool, en particulier dans le cas d'une forte consommation. Une déclaration incomplète de consommation d'alcool, entraînant un changement de catégories de gros buveur à buveur léger ou même non-buveur, résulterait en une sous-estimation du réel effet cancérigène de cette habitude. Il est donc

possible que le rôle de l'alcool dans le cancer chez l'homme soit plus important que celui couramment perçu.

La consommation d'alcool et le tabagisme montrent une interaction synergique dans l'étiologie des cancers de la cavité buccale, du pharynx, du larynx et de l'œsophage; le risque de cancer pour les gros buveurs et fumeurs par rapport aux sujets qui ne fument pas et ne boivent pas est supérieur à la somme des risques attribuables respectivement à une forte consommation d'alcool ou au tabac, pris séparément (Fig. 2.14) [5]. Les très gros buveurs (les alcooliques), pour lesquels l'alcool peut constituer jusqu'à 30 % de l'apport total en calories, ont tendance à

Région	% de décès	Années de vie perdues	Années de vie perdues ajustées au handicap
Amérique latine	4.5	5.9	9.7
Afrique sub-saharienne	2.1	2.0	2.6
Autres pays d'Asie	1.8	1.6	2.8
Ex-Pays socialistes	1.4	5.7	8.3
Chine	1.3	1.8	2.3
Pays industrialisés	1.2	5.1	10.3
Inde	1.2	1.4	1.6
Moyen-Orient	0.1	0.2	0.4
Total	1.5	2.1	3.5

Tableau 2.5 Pourcentage de la population décédant de pathologies liées à l'alcool, dans différentes régions du monde, et années de vie perdues respectives.

Cancer	Hommes		Femmes	
	%	Nbre de cas	%	Nbre de cas
Cavité buccale et pharynx	23	51 000	15	12 700
Oesophage	24	51 800	14	14 500
Foie	10	30 100	6	7 300
Larynx	22	26 500	14	2 500
Sein	-	-	3	26 800
Total	4	159 400	2	63 800

Tableau 2.6 Pourcentage et nombre de cas de cancer dans le monde attribuables à la consommation d'alcool.

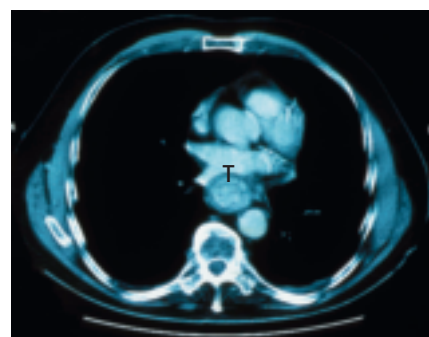


Fig. 2.11 Tomodensitométrie d'une tumeur de l'œsophage (T). Une forte consommation d'alcool est un facteur de risque important.

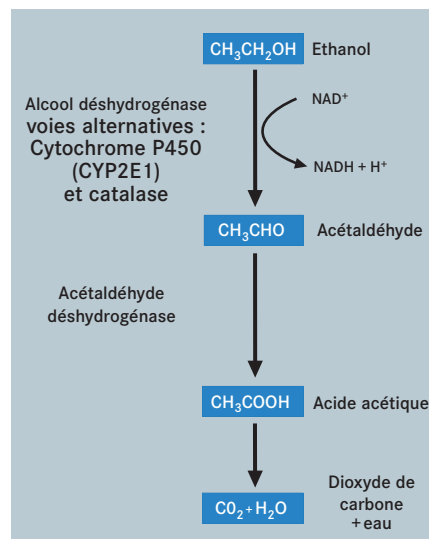


Fig. 2.12 Voie principale du métabolisme de l'alcool chez l'homme.



Fig. 2.13 Certaines publicités pour l'alcool (comme cette affiche en Malaisie) s'adressent spécifiquement aux femmes. La publicité pour cette liqueur est faite autour de sa contenance en herbes traditionnellement consommées par les femmes chinoises après leur accouchement. D. Jernigan

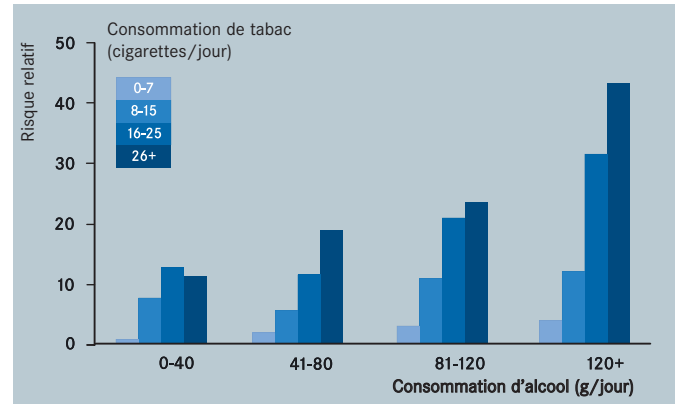


Fig. 2.14 Augmentation multiplicative du risque relatif de cancer du larynx suite à la consommation d'alcool et au tabagisme actif (les codes de couleur reflètent à peu près le doublement progressif du risque, parallèlement à l'augmentation de l'exposition). A.J. Tuyns et coll. (1988) *Int J Cancer*, 41 :483-91.

avoir un régime alimentaire pauvre en fruits et légumes, ce qui augmente encore leur risque de développer ces cancers.

Il existe relativement peu d'études consacrées aux variations possibles du risque attribuable aux différentes boissons alcoolisées et les indices scientifiques en la matière ne sont pas concluants pour l'instant. De même, rien ne démontre clairement que le facteur clé dans la cancérogenèse liée à l'alcool soit fonction de l'apport d'alcool, ou que le mode de consommation [par exemple une consommation régulière de petites quantités, typiquement lors des repas, contre une consommation plus irrégulière de grandes quantités ('la cuite du samedi soir')] y contribue également.

On pense que la consommation d'alcool est impliquée dans l'étiologie de 3% de la totalité des cancers (à savoir 4% chez l'homme et 2% chez la femme, Tableau 2.6). Environ la moitié des néoplasmes attribués chez la femme à la consommation d'alcool sont des cancers du sein. Cependant, le poids réel des cancers attribuables à la consommation d'alcool est sans doute plus important, puisque la consommation d'alcool peut être un facteur causal de cancers autres que ceux présentés, et que le risque est probablement sous-évalué.

Les mécanismes de la cancérogenèse et les systèmes de modèles appropriés
Le(s) mécanisme(s) par lesquels les bois-

sons alcoolisées provoquent le cancer reste(nt) inconnu(s). Il n'est pas établi que l'éthanol soit cancérigène pour l'animal de laboratoire. Ce composé ne semble pas réagir avec l'ADN dans les tissus mammaliens. Parmi les hypothèses avancées pour expliquer l'élévation du risque de cancer figurent i) un effet cancérigène de produits chimiques autres que l'éthanol présent dans les boissons alcoolisées (comme les *N*-nitrosamines) ; ii) une action dissolvante facilitant l'absorption d'autres cancérigènes (comme ceux contenus dans la fumée du tabac) ; et iii) un rôle cancérigène pour l'acétaldéhyde, le métabolite principal de l'éthanol (Fig. 2.12). Cette dernière hypothèse est renforcée par les données indiquant que l'acétaldéhyde est cancérigène pour l'animal de laboratoire, et par les résultats de récentes études menées au sein de la population montrant des polymorphismes des gènes codant pour les enzymes impliquées dans le métabolisme de l'alcool. Les polymorphismes génétiques entraînent des variations entre les individus du niveau d'activité de ces enzymes (*Les prédispositions génétiques*, p. 71) de telle façon que l'on trouve des quantités variables d'acétaldéhyde pour un même apport d'éthanol. Des études menées au Japon, où ces polymorphismes sont fréquents, ont montré un risque de cancer accru chez les sujets

dont le profil génétique est associé à des niveaux supérieurs d'acétaldéhyde après consommation d'alcool [6]. Les résultats concernant les populations occidentales sont toutefois moins tranchés.

En plus d'être associée à un risque accru de plusieurs types de cancers, la surconsommation d'alcool entraîne une dépendance (l'alcoolisme), la psychose alcoolique, la pancréatite chronique, la cirrhose du foie, l'hypertension, les



Fig. 2.15 Publicité en tamoul destinée aux travailleurs indiens en Malaisie.

accidents vasculaires cérébraux, et un poids de naissance plus faible des bébés nés de mères alcooliques. De plus, l'ébriété due à la consommation d'alcool est responsable pour une large proportion de l'ensemble des accidents et blessures (de 15 à 40% selon le type de blessure) et, en particulier, des accidents de la route. Globalement, une consommation d'alcool immodérée est responsable de 1,5% de tous les décès et de 3,5% d'années de vie perdues ajustées pour l'incapacité (Tableau 2.5) [7]. À l'inverse, la consommation régulière d'un seul verre d'alcool par jour est clairement associée à une diminution du risque de lésion ischémique

[8], probablement parce que l'alcool augmente le taux du cholestérol associé aux lipoprotéines de haute densité, qui joue un rôle protecteur contre l'athérosclérose. La protection n'est pas évidente pour des niveaux d'alcool élevés puisque l'effet bénéfique sur les taux de cholestérol est probablement annulé par l'augmentation de la pression artérielle liée à l'alcool, qui augmente le risque de lésion ischémique. Chez les hommes britanniques d'âge moyen ou avancé, la consommation quotidienne d'une ou deux unités d'alcool en moyenne est associée à des niveaux de risques bien inférieurs pour toutes les causes de mortalité, par rapport à une

consommation d'alcool nulle ou importante [8]. La cholé lithiase (calculs biliaires) est une autre maladie prévenue par une consommation d'alcool modérée.

L'effet global de l'alcool sur la santé dans une population donnée dépend donc du niveau de consommation. L'impact sur la santé peut être considéré par rapport au risque accru de cancer, d'autres maladies et blessures, et également toute diminution du risque de lésion ischémique. Eviter la consommation excessive de boissons alcoolisées permettrait de prévenir toute une série de cancers.

REFERENCES

1. Organisation mondiale de la Santé (1999) *Global Status Report on Alcohol*, Geneva, OMS.
2. IARC (1988) *Alcohol Drinking (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 44)*, Lyon, IARC Press.
3. Potter JD, ed. (1997) *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*, Washington, DC, American Institute for Cancer Research.
4. Bandera EV, Freudenheim JL, Vena JE (2001) Alcohol consumption and lung cancer: a review of the epidemiologic evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 10: 813-821.
5. Tuyns AJ, Esteve J, Raymond L, Berrino F, Benhamou E, Blanchet F, Boffetta P, Crosignani P, del Moral A, Lehmann W (1988) Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France). *Int J Cancer*, 41: 483-491.
6. Matsuo K, Hamajima N, Shinoda M, Hatooka S, Inoue M, Takezaki T, Tajima K (2001) Gene-environment interaction between an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH2) polymorphism and alcohol consumption for the risk of esophageal cancer. *Carcinogenesis*, 22: 913-916.
7. Murray CJL, Lopez AD (1996) Quantifying the burden of disease and injury attributable to ten major risk factors. In: Murray CJL, Lopez AD eds, *The Global Burden of Disease*, Geneva, World Health Organization, 295-324.
8. Doll R, Peto R, Hall E, Wheatley K, Gray R (1994) Mortality in relation to consumption of alcohol: 13 years' observations on male British doctors. *BMJ*, 309: 911-918.

LES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES

RESUME

- > De nombreuses professions et certains produits chimiques présents sur le lieu de travail sont associés à une augmentation du risque de cancer.
- > Le cancer lié aux expositions professionnelles affecte souvent les poumons, mais aussi la peau, les voies urinaires, la cavité nasale et la plèvre.
- > La plupart des cancérrogènes professionnels ont été éliminés du lieu de travail. Toutefois, certaines expositions présentent encore un risque sanitaire important dans les pays nouvellement industrialisés.
- > Certaines expositions passées comptent encore aujourd'hui pour une part importante du fardeau du cancer; dans la plupart des pays européens, l'utilisation de l'amiante a été interdite dans les années 1990, mais le pic d'incidence du mésothéliome devrait apparaître autour de 2020.

Les premiers rapports d'associations entre le risque de cancer et certaines professions sont apparus au 18^{ème} siècle (cancer du scrotum chez les ramoneurs [1]) et au 19^{ème} siècle (cancer de la vessie chez les ouvriers exposés aux colorants [2]). Cependant, la majorité des études établissant un lien entre un risque accru de cancer et un environnement de travail particulier n'ont été publiées qu'entre 1950 et 1975 [3]. Relativement peu de cancérrogènes professionnels ont été identifiés ces 25 dernières années.

L'identification des matériaux dangereux

Les *Monographies du CIRC sur l'Évaluation des Risques de Cancérogénicité pour l'Homme* évaluent les données relatives au danger cancérogène pour l'homme suite à l'exposition à des

agents et mélanges chimiques, physiques ou biologiques [4]. En conséquence, le programme des Monographies du CIRC a évalué les indications du pouvoir cancérogène pour la plupart des agents connus ou soupçonnés. Actuellement, 25 produits chimiques, groupes de produits chimiques ou mélanges, pour lesquels les expositions sont principalement d'ordre professionnel, sont considérés cancérogènes pour l'homme (Tableau 2.7). Alors que certains de ces agents, comme l'amiante, la silice cristalline et les métaux lourds sont actuellement trouvés sur le lieu de travail dans de nombreux pays, d'autres agents ont été progressivement abandonnés et ne représentent plus qu'un intérêt historique (par exemple le gaz moutarde et la naphtylamine-2).

Vingt-cinq agents supplémentaires présentant un danger par exposition professionnelle sont classés comme probablement cancérogènes pour l'homme. La



Fig. 2.16 Les premiers cas de cancers professionnels identifiés étaient des cancers du scrotum chez les ramoneurs, à la fin du 18^{ème} siècle.

plupart de ces agents se sont révélés cancérogènes chez l'animal de laboratoire, mais d'après les études épidémiologiques, les indications de leur pouvoir cancérogène chez l'homme sont loin d'être concluantes. Il s'agit de produits chimiques et des expositions qui en résultent, fréquemment rencontrées dans de nombreux pays, comme le sont les expositions au formaldéhyde et au butadiène-1,3 (Tableau 2.8). Il est souvent possible d'associer une augmentation du risque de cancer à un groupe d'agents ou à un environnement de travail particulier plutôt qu'à un seul composant. Le risque que posent les hydrocarbures aromatiques polycycliques revêt un intérêt particulier: bien que



Fig. 2.17 L'isolation par l'amiante est courante dans les constructions et présente un danger lors de la démolition. (A) Des vêtements de protection doivent être portés pour éviter tout contact avec (B) les fibres d'amiante.

Agent	Localisation anatomique du cancer	Principale industrie/utilisation
Amino-4 biphényle	Vessie	Fabrication du caoutchouc
Arsenic et ses composés*	Poumon, peau	Verres, métaux, pesticides
Amiante	Poumon, plèvre, péritoine	Isolation, filtrage, textiles
Benzène	Leucémie	Solvants, combustibles
Benzidine	Vessie	Fabrication de pigments/colorants
Béryllium et ses composées	Poumon	Industrie aérospatiale/métaux
Bis(chlorométhyl) éther	Poumon	Produits chimiques intermédiaires/sous-produits
Cadmium et ses composés	Poumon	Fabrication de pigments/colorants
Chlorométhyl méthyl éther	Poumon	Produits chimiques
Composés du chrome hexavalent	Cavité nasale, poumon	Revêtements métalliques, fabrication de pigments/colorants
Brais de houille	Peau, poumon, vessie	Matériaux de construction, électrodes
Goudrons de houille	Peau, poumon	Combustibles
Oxyde d'éthylène	Leucémie	Produits chimiques intermédiaires, agents stérilisants
Huiles minérales, peu ou non raffinées	Peau	Lubrifiants
Gaz moutarde (moutarde soufrée)	Pharynx, poumon	Gaz de combat
Naphtylamine-2	Vessie	Fabrication de pigments/colorants
Composés du nickel	Cavité nasale, poumon	Métallurgie, alliages, catalyseurs
Huile de schiste	Peau	Lubrifiants combustibles
Silice cristalline	Poumon	Taille de pierres, exploitations minières, fonderies
Suies	Peau, poumon	Pigments
Brouillards d'acides minéraux forts contenant de l'acide sulfurique	Larynx, poumon	Métal, piles
Talc contenant des fibres asbestiformes	Poumon	Paper, peintures
Tétrachloro-2,3,7,8 dibenzo- <i>para</i> -dioxine (TCDD)	Plusieurs organes	Polluant
Chlorure de vinyle	Foie	Plastiques monomères
Poussière de bois	Cavité nasale	Industrie du bois

* Cette évaluation concerne le groupe de produits chimiques dans son ensemble et ne s'applique pas nécessairement à chacun des produits

Tableau 2.7 Les produits chimiques cancérigènes pour l'homme (Groupe 1 du CIRC), dont les expositions sont principalement professionnelles.

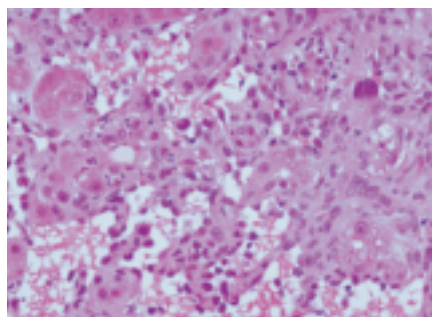


Fig. 2.18 Angiosarcome hépatique provoqué par une exposition au chlorure de vinyle. La tumeur est caractérisée par la prolifération de structures ressemblant à des vaisseaux, tapissées de cellules endothéliales hautement atypiques et malignes.

plusieurs d'entre eux soient des agents cancérigènes expérimentaux (trois d'entre eux figurent dans le Tableau 2.8), les expositions chez l'homme mettent systématiquement en jeu des mélanges complexes de ces produits chimiques, très souvent dans des proportions variables (par exemple la suie, les goudrons de houille). Pour déterminer le danger qu'ils représentent chez l'homme, il faut donc considérer ces mélanges et pas seulement les composés pris individuellement. Un grand nombre d'agents rencontrés principalement dans un contexte professionnel sont classés cancéro-

gènes pour l'homme, comme l'acétaldéhyde, le dichlorométhane, et les dérivés inorganiques du plomb. Pour la majeure partie de ces produits chimiques, les indications de cancérogénicité viennent d'études menées chez l'animal de laboratoire, mais l'indice d'une issue cancérogène pour l'homme fait souvent défaut, car l'exposition humaine survient conjointement à une exposition à de nombreux autres agents, ou pour une autre raison.

Un grand nombre d'industries et de professions ont fait l'objet d'une évaluation dans le cadre du programme des

Agent	Localisation anatomique du cancer	Principale industrie/utilisation
Acrylonitrile	Poumon, prostate, lymphome	Plastiques, caoutchouc, textiles, monomère
Benz[a]anthracène	Poumon, peau	Fumées de combustion
Colorants à base de benzidine	Vessie	Papiers, cuir, colorants textiles
Benzo[a]pyrène	Poumon, peau	Fumées de combustion
Butadiène-1,3	Leucémie, lymphome	Plastiques, caoutchouc, monomères
Captafol	-	Pesticides
Toluènes α -chlorés (benzotrichlorure, chlorure de benzal, chlorure de benzyl et chlorure de benzoyle)	Poumon	Produits chimiques intermédiaires
4-Chloro-ortho-toluidine	Vessie	Fabrication de pigments/colorants/insecticides
Créosotes	Peau	Conservation du bois
Dibenz[a,h]anthracène	Poumon, peau	Fumées de combustion
Sulfate de diéthyle	-	Produits chimiques intermédiaires
Chlorure de diméthylcarbamoyle	-	Produits chimiques intermédiaires
Sulfate de diméthyle	-	Produits chimiques intermédiaires
Epichlorohydrine	-	Plastiques/monomère de résines
Dibromo-1,2 éthane	-	Produits chimiques intermédiaires, fumigènes, combustibles
Formaldéhyde	Rhinopharynx	Plastiques, textiles, agents de laboratoire
Glycidol	-	Produits chimiques intermédiaires, fumigènes, combustibles
Méthylène-4,4' bis(chloro-2 aniline (MOCA)	Vessie	Fabrication du caoutchouc
Méthanesulfonate de méthyle	-	Récherche en laboratoire
ortho-Toluidine	Vessie	Fabrication de pigments/colorants
Biphényles polychlorés	Foie, voies biliaires, leucémie, lymphome	Composants électriques
Oxyde-7,8 de styrène	-	Plastiques, produits chimiques intermédiaires
Tétrachloroéthylène	Oesophage, lymphome	Solvants, nettoyage à sec
Trichloroéthylène	Foie, lymphome	Solvants, nettoyage à sec, métaux
Phosphate de tris(dibromo-2,3,propyle)	-	Plastiques, textiles, ignifugation
Bromure de vinyle	-	Plastiques, textiles, monomères

Tableau 2.8 Produits chimiques probablement cancérigènes pour l'homme (Groupe 2A du CIRC), dont les expositions sont principalement professionnelles.

Monographies (Tableau 2.9). Dans certains cas (par exemple, la poussière de bois dans l'industrie du bois), le ou les agent(s) responsable(s) de l'augmentation du risque de cancer est/sont bien connu(s), alors que dans d'autres cas (par exemple une activité dans la peinture ou dans l'industrie du caoutchouc), l'augmentation du risque de cancer est établie sans qu'aucun agent précis ne soit identifié. De plus, il existe de nombreux agents, connus ou soupçonnés d'entraîner un cancer chez l'homme, auxquels un individu peut être incidemment exposé dans un contexte professionnel (Tableau 2.10). L'exposition professionnelle à des produits pharmaceutiques, dont le pouvoir cancérigène est connu ou soupçonné, peut ainsi sur-

venir au sein d'une officine ou lors de l'administration de ces médicaments aux patients par le personnel soignant (*Les médicaments*, p. 48). Le personnel des hôpitaux peut être exposé au virus de l'hépatite B, les personnes travaillant dans l'agroalimentaire peuvent l'être aux aflatoxines de produits alimentaires contaminés, les personnes travaillant en plein air peuvent l'être aux rayonnements UV ou aux gaz d'échappement des moteurs Diesel, et les cafetiers et serveurs(ses) peuvent l'être à la fumée de tabac environnementale. Actuellement, la compréhension des rapports entre exposition professionnelle et cancer est loin d'être absolue. Pour de nombreux produits chimiques, dont on sait qu'ils sont responsables de cancers chez l'animal de laboratoire, les

preuves formelles concernant le mode d'exposition professionnelle et son importance font encore défaut.

L'établissement et l'interprétation de listes d'agents cancérigènes chimiques ou physiques sont compliqués par de nombreux facteurs :

- L'information sur les processus industriels et les expositions qui en découlent est rare, et ne permet pas une évaluation exhaustive de l'impact d'expositions spécifiques pour différentes professions ou industries ;
- L'exposition à des produits chimiques connus pour présenter un risque de cancer, tels que le chlorure de vinyle monomère et le benzène, peut se produire à des niveaux très divers selon la situation professionnelle;

Industrie, profession	Localisation anatomique du cancer (localisations cancéreuses suspectées entre parenthèses)
<p>Groupe 1 du CIRC Production d'aluminium Fabrication d'auramine Chaussures (fabrication et réparation) Gaséification du charbon Production de coke Fabrication de meubles et ébénisterie Extraction souterraine d'hématite avec exposition concomitante au radon Fonderie de fonte et d'acier Fabrication d'isopropanol (procédé à l'acide fort) Fabrication du magenta Peintres (principalement dans le BTP) Industrie du caoutchouc (certaines professions)</p>	Poumon, vessie Vessie Cavité nasale, leucémie Peau, poumon, vessie Peau, poumon, rein Cavité nasale Poumon Poumon Cavité nasale Vessie Poumon Vessie, leucémie
<p>Groupe 2A du CIRC Verrerie d'art, fabrication de verre creux et verre moulé Expositions professionnelles des coiffeurs et barbiers Expositions professionnelles lors de l'épandage et de l'application d'insecticides non arsénicaux Expositions professionnelles liées au raffinage du pétrole</p>	(Poumon, estomac) (Vessie, poumon) (Poumon, myélome) (Leucémie, peau)
<p>Groupe 2B du CIRC Charpenterie et menuiserie Expositions professionnelles liées au nettoyage à sec Travail dans l'industrie de textile</p>	Cavité nasale (Vessie, oesophage) (Cavité nasale, vessie)

Tableau 2.9 Industries et professions classées comme cancérogènes pour l'homme (Groupe 1 du CIRC), probablement cancérogènes pour l'homme (Groupe 2A) ou peut-être cancérogènes pour l'homme (Groupe 2B).

- Les pratiques de travail évoluent avec le temps, soit parce que des agents cancérogènes identifiés sont remplacés par d'autres agents, soit (plus fréquemment) en raison de l'introduction de nouveaux processus ou matériaux industriels ;

- Toute liste d'activités professionnelles recensant une exposition présumée à un agent est susceptible de n'inclure que certaines des situations pour lesquelles un agent cancérogène spécifique peut être présent ;

- Enfin, la présence d'un produit chimique cancérogène dans une situation professionnelle ne signifie pas que les personnes exerçant cette activité y seront exposées. A l'inverse, l'absence de cancérogènes identifiés sur un lieu de travail donné n'exclut pas la possibilité

d'un danger et/ou d'une cause de cancer encore non identifiée à ce jour.

Les produits chimiques et expositions spécifiques

Il est impossible de recenser ici les données de cancérogénicité pour l'ensemble des cancérogènes professionnels. Une information limitée sur certains de ces risques est résumée ci-dessous [4,5].

Les amines aromatiques

De nombreux membres de cette classe de composés sont des responsables établis, ou impliqués, dans le développement de cancers professionnels. Des études menées sur les travailleurs de l'industrie chimique ont révélé à partir

du milieu des années 1950 que la benzidine et la naphthylamine-2 étaient responsables du cancer de la vessie. C'est également à cette époque que les personnes travaillant dans le caoutchouc ont été reconnues sujettes à cette affection maligne, attribuable aux amines aromatiques et à l'amino-4 biphenyle en particulier. Les études suivantes sur les expositions professionnelles aux amines aromatiques n'ont pas établi de manière certaine le pouvoir cancérogène des différents composés, très souvent en raison d'une exposition multiple des travailleurs. Cependant, les colorants à base de benzidine et de méthylène-4,4'-bis(chloro-2 aniline) (MOCA, un agent de traitement des matières plastiques) sont impliqués. Il a été prouvé que la fabrication de l'auramine entraîne un risque de cancer de la vessie, mais l'agent responsable n'a pu être isolé.

Le benzène

L'exposition professionnelle au benzène peut se produire dans les industries du pétrole et de la chimie où il est utilisé comme solvant et intermédiaire. Le composé est connu pour provoquer des leucémies ; des études plus précises parlent de leucémies non lymphocytaires, la leucémie myélogène en particulier [6].

L'amiante et autres fibres

Le cancer provoqué par l'inhalation de poussières d'amiante a été reconnu dès le milieu des années 1950. Toutes les formes d'amiante, dont le chrysotile et l'amphibole, la crocidolite, provoquent le cancer du poumon et le mésothéliome, une tumeur par ailleurs très rare, dérivée de l'enveloppe péritonéale, péricardique ou pleurale. Outre l'amiante dans les mines, l'exposition concerne les secteurs de la construction, de la démolition, des chantiers navals, de l'isolation et des personnes travaillant sur les freins. La taille de la fibre est un facteur déterminant du pouvoir cancérogène de l'amiante. Les données scientifiques laissent penser que la laine de verre d'isolation, la laine de roche et la laine

Agent	Localisation anatomique du cancer
Groupe 1 du CIRC	
Aflatoxines	Foie
Infection chronique par le virus de l'hépatite B	Foie
Infection chronique par le virus de l'hépatite C	Foie
Erionite	Poumon, plèvre
Radon et ses produits de désintégration	Poumon
Rayonnement solaire	Peau
Tabagisme passif	Poumon
Groupe 2A du CIRC	
Gaz d'échappement des moteurs diesel	Poumon, vessie
Rayonnements ultraviolet A	Peau
Rayonnements ultraviolet B	Peau
Rayonnements ultraviolet C	Peau

Tableau 2.10 Agents et mélanges rencontrés principalement dans l'environnement général, mais pour lesquels une exposition peut aussi survenir dans un contexte professionnel.

de laitier, employées comme substituts de l'amiante pour certaines utilisations, n'entraînent pas d'augmentation du risque de cancer du poumon ou de mésothéliome, bien que les fibres céramiques et que certaines laines de verre à usage spécifique soient peut-être cancérogènes [7].

Les métaux

Une exposition à l'arsenic inorganique des mines et fonderies de cuivre peut être à l'origine d'un cancer du poumon. Une incidence accrue du nombre de cancers du poumon a également été enregistrée dans les industries de production de chromate et dans celles du chromage et de l'alliage de chrome. L'augmentation du risque est associée principalement aux composés du chrome hexavalent. Le raffinage du nickel présente un risque de cancer lors des processus comportant des (sous)sulfures de nickel, des oxydes, et des sels de nickel solubles.

Le goudron de houille, production de gaz de houille et fonderies de fer

Les brais et vapeurs de houille sont rencontrés dans de nombreuses activités, dont la production de coke, la gazéification du charbon et les toitures. Ces mélanges provoquent des cancers de la

peau et en d'autres sites, dont les voies urinaires et respiratoires. Le travail dans les fonderies de fer et d'acier est également associé à un risque élevé de cancer du poumon; outre les émissions liées au charbon, cette activité professionnelle peut entraîner une exposition à la silice, aux fumées de métaux et au formaldéhyde.

Le travail du bois

Les expositions dans l'industrie du meuble et la menuiserie peuvent provoquer des carcinomes nasals, principalement chez les personnes exposées à la poussière de bois.

La peinture

Environ 200 000 personnes dans le monde travaillent dans la fabrication de peinture, et on estime à plusieurs millions le nombre de peintres, dont ceux travaillant dans la peinture spécialisée, comme la production et la réparation de véhicules. Les peintres sont exposés aux solvants hydrocarbonés et chlorés, aux colorants, aux polyesters, au phénol-formaldéhyde et aux résines de polyuréthane. Un risque de plus de 40 % de cancer du poumon est enregistré de manière continue, et ne peut pas s'expliquer par le seul tabagisme.



Fig. 2.19 Les ouvriers travaillant au revêtement des routes (ici en Inde) sont exposés aux hydrocarbures aromatiques polycycliques.



Fig. 2.20 La prévention du risque professionnel est une préoccupation majeure dans les exploitations minières modernes (comme ici aux Charbonnages de France), à la fois au niveau collectif (réduction de la poussière, organisation du transport) et individuel (utilisation d'un équipement de protection approprié).



Fig. 2.21 Teinture du textile à Ahmedabad en Inde. La protection contre les expositions professionnelles dangereuses laisse souvent à désirer dans les pays en développement.

Un problème mondial

Les données sur les cancers professionnels ont été recueillies principalement dans les pays développés. Les données essentielles concernent en grande partie les effets de niveaux d'exposition élevés, conséquence des pratiques industrielles de la première moitié du 20^{ème} siècle. Peu d'études ont été menées dans les pays en développement, à part certaines en Chine. Depuis vingt ou trente ans, date à laquelle ont été réalisées la plupart des études, on a observé des changements majeurs dans la distribution géographique de la production industrielle, en particulier des transferts massifs de technologie, parfois obsolète, des pays fortement industrialisés vers des pays en développement tels que l'Amérique du Sud ou l'Asie. Ainsi, la production de produits à base d'amiantes se déplace vers des pays comme le Brésil, l'Inde, le Pakistan et la République de Corée, où les normes et les exigences sanitaires et de sécurité sont parfois moins sévères (*Réduction des expositions professionnelles et environnementales*, p. 135). Les expositions professionnelles à des environnements

cancérogènes augmentent dans les pays en développement consécutivement au transfert des industries à risque et à l'établissement de nouvelles industries locales dans le cadre du processus d'industrialisation rapide au niveau mondial [8].

Un problème spécifique aux pays en développement réside dans le fait qu'une grande partie de l'activité industrielle s'effectue en de multiples opérations à petite échelle. Ces industries de petite taille sont fréquemment caractérisées par des machines anciennes, des locaux peu sécurisés, des employés dont le niveau d'instruction et la formation sont minimales, et des employeurs aux ressources financières limitées. Les vêtements de protection, les respirateurs, les gants et autres équipements de sécurité sont rarement disponibles ou utilisés. Les petites exploitations tendent à être éparpillées géographiquement et inaccessibles aux inspections des instances chargées de l'application des règles sanitaires et de sécurité. Malgré le manque de données précises, le plus gros impact des agents cancérogènes professionnels dans les pays en

développement devrait s'effectuer dans les secteurs les moins organisés des industries concernées. On peut mentionner par exemple l'utilisation d'amiantes dans la construction d'immeubles, l'exposition aux cristaux de silice dans les mines et les constructions minières, et la présence d'hydrocarbures aromatiques polycycliques et de métaux lourds dans les ateliers de métallurgie de petite taille et les ateliers de réparation mécanique.

On estime entre 4 et 5% la proportion de cancers attribuables aux expositions professionnelles les plus communément acceptées dans les pays développés [9,10]. Le cancer du poumon est probablement le plus fréquent parmi ces cancers. Ces estimations ne s'appliquent cependant pas uniformément aux deux sexes ou aux différentes classes sociales. Parmi les personnes réellement exposées aux cancérogènes professionnels (par exemple les ouvriers travaillant dans les mines, dans l'agriculture et l'industrie), la proportion de cancers attribuables à une telle exposition est estimée à environ 20%.

REFERENCES

1. Pott P, ed. (1775) *Chirurgical Observations*, London, Hawes, Clarke and Collins.
2. Rhen L (1895) Blasengeschwülste bei Fuchsin-Arbeitern. *Arch Klin Chir*, 50: 588-600.
3. Monson R (1996) Occupation. In: Schottenfeld D, Fraumeni, JF eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, New York, Oxford University Press, 373-405.
4. IARC (1972-2001) *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vols 1-78*, Lyon, IARC Press.
5. Alderson M (1986) *Occupational Cancer*, Butterworths.
6. Hayes RB, Songnian Y, Dosemeci M, Linet M (2001) Benzene and lymphohematopoietic malignancies in humans. *Am J Ind Med*, 40: 117-126.

7. IARC (2002) *Man-made Vitreous Fibres, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans Vol. 81*, Lyon, IARC Press.
8. Pearce N, Matos E, Vainio H, Boffetta P, Kogevinas M, eds (1994) *Occupational Cancer in Developing Countries (IARC Scientific Publications, No. 129)*, Lyon, IARC Press.
9. Harvard Center for Cancer Prevention (1996) Harvard report on cancer prevention. Causes of human cancer. Occupation. *Cancer Causes Control*, 7 Suppl 1: S19-S22.
10. Doll R, Peto R (1981) The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*, 66: 1191-1308.

SITES INTERNET

- NCI Occupational and Environmental Epidemiology Branch:
<http://dceg.cancer.gov/occu-overview.html>
- The American Conference of Governmental Industrial Hygienists:
<http://www.acgih.org/home.htm>
- Programme international sur la sécurité chimique (IPCS):
<http://www.who.int/ipcs/en/>
- Programme des Monographies du CIRC
http://www-cie.iarc.fr/default_fr.htm

LA POLLUTION ENVIRONNEMENTALE

RESUME

- > On estime que la pollution de l'air, de l'eau et des sols serait impliquée dans le développement d'environ 1 à 4% de tous les cancers.
- > Une faible proportion de cancer du poumon (< 5%) est attribuable à la pollution atmosphérique par des effluents industriels, les produits d'échappement des moteurs et autres toxines.
- > Les polluants cancérigènes de l'air intérieur sont principalement la fumée de tabac et les fumées de cuisine dans des régions particulières, comme dans certaines parties de l'Asie.
- > Les chlorofluorocarbones détruisent la couche d'ozone, ce qui entraîne une élévation du rayonnement UV, et par conséquent une augmentation du risque de cancer de la peau.
- > La contamination de l'eau potable ne présente pas de risque cancérigène général, mais des niveaux élevés d'arsenic et de sous-produits chlorés dans certaines populations comportent tout de même un risque.

Les 'facteurs environnementaux' au sens large sont impliqués dans le développement de la majorité des cancers chez l'homme [1]. Au regard d'une telle quantité de facteurs environnementaux, comme le tabagisme actif, la consommation d'alcool, l'exposition solaire et le régime alimentaire, les individus exercent un certain contrôle sur leur niveau d'exposition. Cependant, dans le contexte présent, la 'pollution environnementale' concerne un sous-ensemble spécifique de facteurs environnementaux cancérigènes, à savoir les polluants de l'air, de l'eau et du sol. Une caractéristique de ces polluants réside dans l'absence de contrôle des individus sur leur niveau d'exposition. Parmi les polluants

cancérigènes pour lesquels on dispose d'un grand nombre d'informations, on trouve l'amiante (ici pour une exposition non professionnelle), les agents toxiques présents dans l'air urbain, les polluants de l'air intérieur, les sous-produits chlorés et autres contaminants de l'eau de boisson. Les facteurs de risques pertinents englobent le lieu de résidence, rural ou urbain, ainsi que le contact avec des sources majeures d'émissions industrielles. Plusieurs déterminations laissent penser que la pollution environnementale serait responsable de 1 à 4 % du fardeau total du cancer dans les pays développés [2,3].

L'amiante

L'amiante est une des causes les mieux caractérisées de cancer chez l'homme dans un contexte professionnel (*Les expositions professionnelles*, p. 33) ; le risque de cancer associé à l'inhalation de poussières d'amiante est reconnu depuis le milieu des années 1950 [1]. Les expositions à l'amiante d'ordre non professionnel peuvent survenir dans un contexte domestique et après une pollution localisée. Les personnes cohabitant avec d'autres personnes travaillant au contact de l'amiante peuvent être exposées à la poussière rapportée sur les vêtements de travail. L'installation, la dégradation, l'enlèvement et la réparation de produits contenant de l'amiante constituent un autre mode d'exposition domestique. Des quartiers entiers peuvent même être sujets à une pollution extérieure provenant d'une mine ou d'une fabrication locale d'amiante. L'érosion d'asbestes ou de pierres asbestiformes peut constituer une source naturelle d'exposition à l'amiante dans certaines parties du monde. Comme dans le cas d'expositions professionnelles, l'exposition à l'amiante dans un environnement domestique entraîne une augmentation du risque de mésothéliome, une tumeur rare dérivée des cellules de l'enveloppe péritonéale, péricardique ou pleurale. De même, une

exposition non professionnelle à l'amiante peut entraîner un risque de cancer du poumon, en particulier pour les fumeurs [4]. Une incidence particulièrement élevée de mésothéliome, parmi les habitants de villages en Turquie où les maisons sont construites à partir d'érianite (un minéral zéolite), est due à une exposition de voisinage.

La pollution de l'air ambiant

La pollution de l'air ambiant est impliquée dans divers problèmes de santé, dont le cancer, et en particulier dans le développement du cancer du poumon. L'air peut être pollué par un mélange complexe de composants gazeux et particulaires. Les concentrations de composants spécifiques varient fortement selon la localisation et l'époque. Un scénario d'exposition dangereuse est donc difficile à



Fig. 2.22 Le combustible utilisé pour le chauffage et la cuisine, ainsi que les taux élevés de vapeurs d'huile de cuisson, sont responsables de la forte incidence de cancer du poumon chez les femmes de certaines régions d'Asie.



Fig. 2.23 De nombreuses grandes villes dans le monde connaissent une pollution atmosphérique.

Polluant atmosphérique	Recommandations de l'OMS sur la qualité de l'air, moyenne annuelle	Nombre de villes disposant de données	Nombre d'habitants dans ces villes (millions)	% du nombre d'habitants dans ces villes dont l'exposition est supérieure aux recommandations de l'OMS
Dioxyde de soufre (SO ₂)	50 µg/m ³	100	61	14%
Fumée noire	50 µg/m ³	81	52	19%
Total des particules en suspension	60 µg/m ³	75	25	52%

Tableau 2.11 Proportion de la population de villes d'Europe de l'Ouest exposée à des niveaux de polluants atmosphériques supérieurs aux recommandations de l'OMS sur la qualité de l'air (*WHO Air Quality Guidelines*), 1995.

définir, en particulier parce que les mécanismes biologiques appropriés sont en grande partie méconnus. Il est en revanche possible d'attribuer au moins certains risques cancérigènes à des polluants atmosphériques spécifiques comme le benzo[a]pyrène, le benzène, certains métaux, les particules (surtout les fines particules) en général, et peut-être l'ozone.

Les niveaux d'émission tendent à se réduire depuis quelques dizaines d'années dans les pays développés, de sorte que les concentrations de polluants atmosphériques industriels traditionnels, comme le dioxyde de soufre et les particules, ont diminué. Cependant, les échappements des véhicules restent un problème constant, voire en augmentation. Les produits de combustion des moteurs sont des composés organiques

volatiles (benzène, toluène, xylènes et acétylène), des oxydes d'azote (NOx) et des fines particules (carbone, matériau organique adsorbé, et traces de composés métalliques). Dans les pays en développement, la pollution de l'air ambiant peut représenter un problème de santé publique plus important que dans les pays plus développés, en raison de l'utilisation mal contrôlée de charbon, de bois et de biomasse (comme les déjections animales et les résidus de culture) pour la production d'électricité et le chauffage, ajoutée aux émissions des véhicules dans les zones urbaines. Bien que la proportion de l'énergie globale dérivée des biocombustibles soit tombée de 50% en 1900 à environ 13% en 2000, l'utilisation de ces combustibles augmente actuellement dans certaines régions pauvres [5].

L'exposition de l'homme à la pollution atmosphérique est néanmoins difficile à évaluer. Dans une étude basée sur la surveillance de l'air et des données démographiques pour 100 zones urbaines de l'Europe occidentale, la proportion de la population exposée variait entre 14 et 52 %, suivant l'indicateur de pollution utilisé (Tableau 2.11) [6].

De nombreuses études ont comparé la résidence en zone urbaine, où l'air est considéré comme plus pollué, à la résidence en zone rurale comme facteur de risque de cancer du poumon [7]. En général, les taux de ce cancer étaient plus élevés dans les zones urbaines, et dans certaines études, ils correspondaient aux niveaux de polluants spécifiques tels que le benzo[a]pyrène, les métaux et les particules, ou aux propriétés mutagènes

Etude	Population, suivi	Nombre de sujets	Etendue de l'exposition	Contraste/témoins	Risque relatif de cancer du poumon (IC à 95%)
Dockery <i>et coll.</i> 1993	6 villes, Etats-Unis, 1974-91	8 111	PF 11-30 µg/m ³	Ville la plus haute vs la plus basse	PF: 1,37 (1,11 - 1,68)
Pope <i>et coll.</i> 1995	151 zones, Etats-Unis, 1982-89	552 138	PF 9-33 µg/m ³ dioxyde de soufre: 3,6-23 mg/m ³	Zones les plus hautes comparées aux plus basses	PF: 1,03 (0,80 - 1,33) Dioxyde de soufre: 1,36 (1,11 - 1,66)
Beeson <i>et coll.</i> 1998	Californie, hommes non-fumeurs, 1977-82	2 278	PF 10-80 µg/m ³ Dioxyde de soufre 0,6-11 ppb Ozone 4-40 ppb	Incrément par intervalle interquartile (PF 24 µg/m ³ ; dioxyde de soufre 3,7 ppb; ozone 2,1 ppb)	PF: 5,21 (1,94 - 13,99) Dioxyde de soufre: 2,66 (1,62 - 4,39) Ozone: 2,23 (0,79 - 6,34)

Tableau 2.12 Etudes indiquant une augmentation du risque de cancer du poumon associé à une exposition aux polluants atmosphériques. PF = particules fines



Fig. 2.24 Les émissions automobiles sont une source majeure de pollution atmosphérique.

d'extraits de particules dans des essais bactériens. D'autres études se sont intéressées à l'exposition à des composants spécifiques de l'air ambiant, en fournissant des estimations du risque par rapport à une exposition quantitative ou semi-quantitative aux polluants. Ces études ont en général fourni la preuve d'une augmentation du risque de cancer du poumon chez les résidents des zones les plus polluées. Le Tableau 2.12 résume les résultats de trois des études les mieux conçues (en particulier, ces études se sont intéressées à l'effet concomitant éventuel du tabagisme) : quel que soit le polluant observé, les résultats semblent indiquer une augmentation modérée du risque de cancer du poumon.

Une pollution atmosphérique localisée peut présenter un risque lié à la résidence près de sources de pollution spécifiques, comme les raffineries de pétrole, les usines de fabrication de métaux, les fonderies de fer, les usines d'incinération ou les fonderies. En règle générale, l'augmentation du risque de cancer du poumon à proximité de sources de pollution a été démontrée. Une augmentation de la mortalité par cancer du poumon est par exemple apparue du milieu des années 1960 jusqu'au milieu des années 1970, dans trois villes écossaises situées à proximité de fonderies, pour diminuer par la suite, parallèlement à la réduction des émissions [8]. Des résultats similaires ont été obtenus lors d'études centrées sur l'émission industrielle d'arsenic à partir de charbon brûlé et sur la fonte de métaux non ferreux. L'augmentation du risque de cancers autres que le cancer du poumon, provoquée par la pollution de l'air environnant, n'est pas démontrée aujourd'hui.

On pense que la pollution de l'air par les chlorofluorocarbones (CFC) serait indirectement responsable de l'augmentation des cancers de la peau partout dans le monde. Ces produits chimiques, dont les halons, le tétrachlorure de carbone et le méthyle chloroforme, sont émis par les laques domestiques, les matelas de mousse et de nombreux autres produits. Les chlorofluorocarbones sont transportés par les vents dans la stratosphère, où l'action d'un fort rayonnement solaire libère des atomes de chlore et de brome qui détruisent les molécules d'ozone en réagissant avec elles. On pense que la réduction de la couche d'ozone est responsable des augmentations mondiales des rayonnements UVB (*Les rayonnements*, p. 51) [9].

La pollution de l'air intérieur

Des taux très élevés de cancer du poumon sont relevés dans certaines régions de Chine et d'autres pays d'Asie parmi les femmes non fumeuses passant une grande partie de leur temps à domicile. La pollution de l'air intérieur est la conséquence de sources de combustion utilisées pour le chauffage et la cuisine, et peut également être le résultat des vapeurs d'huile de cuisine. Trois déterminants de la pollution de l'air intérieur ('atmosphère enfumée') sont étudiés: i) le combustible de chauffage (type de combustible, type de four ou chauffage central, ventilation, zone à vivre, atmosphère enfumée subjective), ii) le combustible de cuisine (type de combustible, type de four ou foyer ouvert, ventilation de la cuisine, localisation de la zone de cuisine dans la résidence, fréquence de cuisine, atmosphère enfumée), iii) les fumées des huiles de friture (types d'huile, fréquence de friture, irritation oculaire lors de la cuisine). L'indication d'un risque cancérigène est particulièrement forte pour les vapeurs d'huile de cuisson dans la cuisine chinoise; elle est renforcée par des données expérimentales [10]. Dans des circonstances de forte exposition, plus de 50% des cas de cancer de poumon chez la femme peuvent être attribués à une pollution de l'air intérieur.

La fumée de tabac est également une source importante de pollution de l'air intérieur (*Le tabac*, p. 22). Chez les adultes

non fumeurs, l'exposition chronique à la fumée de tabac dans l'air ambiant augmente la mortalité par cancer du poumon de 20 à 30%. L'exposition à la fumée de tabac dans l'air ambiant est associée chez l'adulte au cancer du poumon et aux maladies cardiaques, alors qu'elle a été identifiée chez l'enfant comme la cause de maladies respiratoires, de l'oreille interne, de crises d'asthme et du syndrome de la mort subite du nourrisson.

Pollution de l'eau et du sol

L'accès à une eau non polluée est une des exigences de base pour la santé de l'homme. La plus grande inquiétude concerne les maladies infectieuses. La qualité de l'eau est influencée par les saisons, la géologie et les rejets agricoles et industriels. La lutte contre la contamination microbienne est réalisée par des méthodes de désinfection à base d'oxydants comme le chlore, l'hypochlorite, la chloramine et l'ozone. En conséquence, l'eau de boisson est susceptible de contenir une variété d'agents potentiellement cancérigènes, dont les sous-produits chlorés et l'arsenic. Il est préférable de réduire cette contamination sans diminuer la rigueur des procédures de désinfection. Les sous-produits



Fig. 2.25 Les émissions atmosphériques industrielles peuvent contenir des agents cancérigènes.



Fig. 2.26 Des ressources adéquates en eau pure sont essentielles pour la santé publique, y compris pour la prévention du cancer.

chlorés découlent de l'interaction du chlore avec des produits chimiques organiques, dont le niveau détermine la concentration des sous-produits. On trouve le plus souvent, parmi les nombreux composés halogénés susceptibles de se former, des trihalométhanes et du chloroforme. Les concentrations de trihalométhanes sont très variables, principalement en raison de la contamination de l'eau par les produits chimiques organiques [12]. Les études sur le cancer de la vessie ont suggéré une augmentation du risque associé à la consommation d'eau de boisson chlorée [13]. On ne sait pas encore si ces associations sont causales en raison de la méthode de mesure de l'exposition dans ces études [14]. L'arsenic provoque le cancer de la peau, du poumon et d'autres organes [15]. La source principale de l'exposition environnementale de la population à l'arsenic se fait par ingestion d'eau contaminée. Plusieurs régions d'Alaska, d'Argentine, du Bangladesh, du Chili, de l'Inde, du Mexique, de Mongolie, de Taïwan et des Etats-Unis connaissent une forte exposition à l'arsenic par l'eau de boisson. Il a été prouvé que la consommation d'eau fortement contaminée par l'arsenic était associée à une augmentation du risque de

cancer de la vessie, de la peau et du poumon [14]. Les données relatives à d'autres cancers comme le cancer du foie, du côlon et du rein, sont moins claires, mais suggèrent un effet systémique. Les études ont été menées dans des régions où les teneurs en arsenic sont élevées (> 200 µg/L). Le risque associé à des concentrations moins élevées (par exemple supérieure à 5 µg/L, niveau auquel la moitié de la population finlandaise est exposée [16]) n'est pas établi, mais une augmentation du risque de cancer de la vessie de l'ordre de 50% est plausible. On a recherché dans plusieurs autres groupes de polluants de l'eau de boisson des sources possibles de risque de cancer chez l'homme [14,17] : les composés organiques dérivés des activités agricoles, commerciales et industrielles, et en particulier des déchetteries, ainsi que des nitrites, nitrates, radionucléides et asbestes. Pour la plupart, les résultats ne sont pas concluants. Une augmentation du risque de cancer de l'estomac a cependant été signalée dans les zones où l'eau de boisson a une forte teneur en nitrates, et une augmentation du risque de leucémie est également observée chez les résidents des régions où l'eau de boisson contient des niveaux élevés de radium.

L'atmosphère, et plus particulièrement l'eau et le sol, peuvent être pollués par un certain nombre de composés organiques toxiques comprenant spécifiquement des pesticides persistants, des sous-produits de combustion tels que les dibenzo-*p*-dioxines polychlorées (la 2,3,7,8-tétrachlorodibenzodioxine ou TCDD étant une source d'inquiétude majeure) et les dibenzofuranes, et des produits industriels tels que les biphényles polychlorés (PCB) et biphényles polybromés (PBB). Ces composés sont chimiquement stables, souvent transmis le long de la chaîne alimentaire et peuvent s'accumuler dans les tissus gras. Dans la plupart des cas, ils ont été identifiés comme facteur de risque cancérigène pour l'homme, en référence à une augmentation du risque de cancer dans des groupes de petite taille certes, mais fortement exposés au plan professionnel, et dans certains cas à la suite de dysfonctionnements ou d'accidents industriels (*Les expositions professionnelles*, p. 33). Le risque pour la population peut donc être uniquement déterminé sur la base d'extrapolations à l'aide de modèles mathématiques.

REFERENCES

1. Tomatis L, Aitio A, Day NE, Heseltine E, Kaldor J, Miller AB, Parkin DM, Riboli E, eds (1990) *Cancer: Causes, Occurrence and Control* (IARC Scientific Publications, No. 100), Lyon, IARC Press.
2. Doll R, Peto R (1981) The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*, 66: 1191-1308.
3. Harvard Center for Cancer Prevention (1996) Harvard report on cancer prevention. Causes of human cancer. Environmental pollution. *Cancer Causes Control*, 7 Suppl 1: S37-S38.
4. Health Effects Institute (1991) *Asbestos in Public and Commercial Buildings: A Literature Review and Synthesis of Current Knowledge*, Boston, MA, Health Effects Institute.
5. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R (2000) Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull World Health Organ*, 78: 1078-1092.
6. WHO European Centre for Environment and Health (1995) Air pollution. In: *Concern for Europe's Tomorrow: Health and the Environment in the WHO European Region*, Stuttgart, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, 139-175.
7. Katsouyanni K, Pershagen G (1997) Ambient air pollution exposure and cancer. *Cancer Causes Control*, 8: 284-

291.

8. Williams FL, Lloyd OL (1988) The epidemic of respiratory cancer in the town of Armadale: the use of long-term epidemiological surveillance to test a causal hypothesis. *Public Health*, 102: 531-538.
9. EPA (1999) *National Air Quality and Emissions Trends Report, 1999*. Office of Air Quality Planning & Standards. United States Environmental Protection Agency.
10. Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA (1999) Risk of developing lung cancer in relation to exposure to fumes from Chinese-style cooking. *Scand J Work Environ Health*, 25: 309-316.
11. Organisation Mondiale de la Santé (2000) *Fact Sheet No. 187: Air Pollution*, OMS, Genève.
12. IARC (1991) *Chlorinated Drinking-Water; Chlorination by-Products; Some Other Halogenated Compounds; Cobalt and Cobalt Compounds* (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 52), Lyon, IARC Press.
13. Morris RD, Audet AM, Angelillo IF, Chalmers TC, Mosteller F (1992) Chlorination, chlorination by-products, and cancer: a meta-analysis. *Am J Public Health*, 82: 955-963.

14. Cantor KP (1997) Drinking water and cancer. *Cancer Causes Control*, 8: 292-308.

15. IARC (1987) *Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Updating of IARC Monographs Volumes 1 to 42* (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Suppl. 7), Lyon, IARC Press.

16. Kurttio P, Pukkala E, Kahelin H, Auvinen A, Pekkanen J (1999) Arsenic concentrations in well water and risk of bladder and kidney cancer in Finland. *Environ Health Perspect*, 107: 705-710.

17. Cantor KP (1996) Arsenic in drinking water: how much is too much? *Epidemiology*, 7: 113-115.

SITES INTERNET

United States Environmental Protection Agency:
<http://www.epa.gov/>

The Health Effects Institute (a partnership of the US Environmental Protection Agency and industry):
<http://www.healtheffects.org/index.html>

Programme des Nations Unies pour l'Environnement:
<http://www.unep.org/>

LES CONTAMINANTS ALIMENTAIRES

RESUME

- > La nourriture peut être contaminée par des toxines naturelles ou fabriquées par l'homme, y compris des substances que l'on sait cancérigènes chez l'animal de laboratoire, et dans certains cas chez l'homme.
- > Les agents cancérigènes présents à l'état naturel sont les mycotoxines, et en particulier les aflatoxines, qui contribuent au développement du cancer du foie en Afrique et en Asie.
- > La nourriture peut être contaminée par des pesticides résiduels. De petites quantités d'amines hétérocycliques, mutagènes et cancérigènes chez l'animal de laboratoire, peuvent être générées lors de la transformation et de la préparation de la nourriture.
- > Les moyens pour réduire, et dans certains cas éliminer la contamination alimentaire englobent l'hygiène du stockage, appliquée et réglementée de manière appropriée.
- > Le fardeau du cancer attribuable aux contaminations alimentaires est difficile à quantifier, sauf dans certains cas spécifiques (comme avec l'aflatoxine B₁).

Les différences entre les régimes alimentaires suivis par différentes populations, en termes de quantité et de proportion relative des principaux groupes d'aliments (teneur en végétaux, en graisses etc.) exercent une influence majeure sur la distribution des cancers des voies digestives et de certains autres organes (*Alimentation et nutrition*, p. 62). En comparaison, seule une toute petite part du fardeau mondial du cancer est attribuable à la contamination des denrées alimentaires par des toxines reconnues cancérigènes. Malgré cela, ce problème requiert une attention particulière car il peut engendrer des problèmes graves dans

certaines communautés et, indépendamment de son implication démontrée dans le développement du cancer, la contamination alimentaire peut être rectifiée. L'élimination des contaminants cancérigènes suppose que ces derniers aient été identifiés, et que des moyens soient mis au point pour éviter qu'ils ne parviennent ou ne soient générés dans la nourriture. De tels objectifs de santé publique peuvent faire l'objet de réglementations. La contamination de l'eau ne fait pas partie de cette discussion, mais elle est traitée dans la section intitulée *La pollution environnementale*, p. 39.

La contamination de la nourriture peut s'effectuer directement lors de la production, du stockage et de la préparation. Par exemple, les grains et céréales sont sujets à des proliférations de champignons et à une contamination par des mycotoxines. Une contamination indirecte de la nourriture peut intervenir lorsque les animaux ont été nourris ou traités par des produits contaminés. Les résidus les plus contestés, détectés dans la viande, le lait et les œufs, sont des antibiotiques, des hormones de croissance et certains pesticides, des métaux lourds et produits chimiques industriels. Une catégorie supplémentaire de contaminants concerne ceux qui sont générés au cours de la préparation même des aliments.

Les contaminants d'origine naturelle

La nourriture peut être contaminée par des mycotoxines, la présence d'un tel agent pouvant indiquer la présence d'autres agents. Un seul champignon peut produire plusieurs mycotoxines, et la nourriture ou le fourrage peuvent être contaminés par plusieurs variétés de champignons. Seul un petit nombre de champignons ont été classés comme cancérigènes.

Les aflatoxines

Les aflatoxines sont une famille de composés associés (désignés B₁, B₂, G₁, G₂, et M) qui contaminent la nourriture dans les

régions chaudes et humides du globe, avec des taux particulièrement élevés pour les régimes alimentaires traditionnels à base de maïs et d'arachide, en Afrique subsaharienne, en Asie du Sud-Est, et en Amérique latine. Produites par le champignon *Aspergillus*, les aflatoxines s'accumulent en particulier au cours du stockage des grains. Dans de nombreux pays, dont l'Europe et l'Amérique du Nord, la contamination à l'aflatoxine est reconnue comme dangereuse et les niveaux d'aflatoxine dans les aliments à risque font l'objet d'un suivi et d'un contrôle réglementaire associé.

Des adduits d'aflatoxines dans l'albumine sérique reflètent l'exposition de l'homme. Dans les régions où l'aflatoxine est un contaminant alimentaire fréquent, de tels adduits sont détectables dans près de 95% de la population. Dans ces régions, l'infection par le virus de l'hépatite chronique (essentiellement le virus de l'hépatite B, ou VHB) touche près de 20% de la population. L'exposition concomitante à l'aflatoxine et au VHB est le principal facteur de risque responsable de la forte incidence de carcinomes hépato-



Fig. 2.27 Les arachides (cacahouètes) sont particulièrement sujettes à contamination par des aflatoxines, dans certaines régions comme en Afrique de l'Ouest.

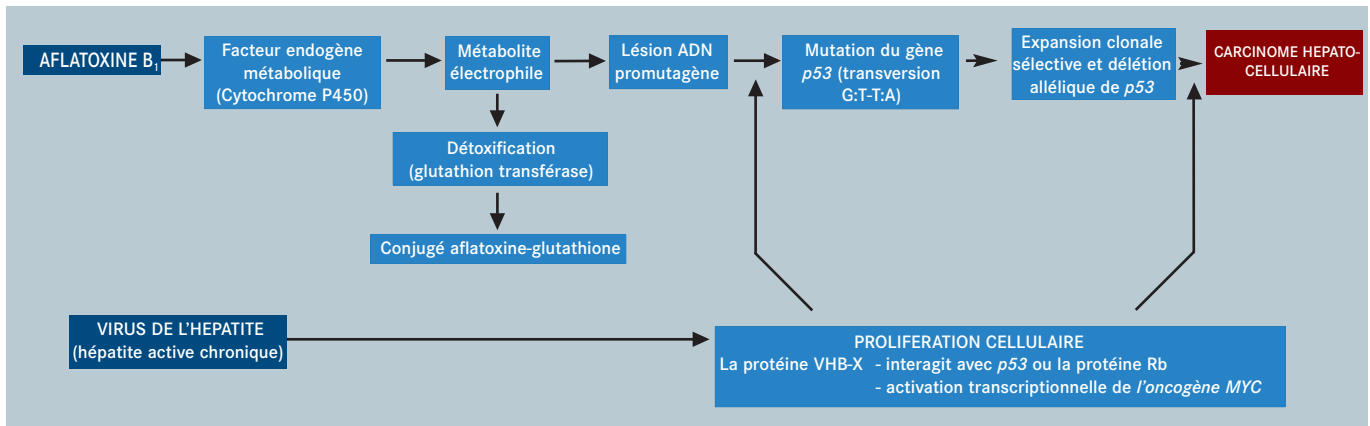


Fig. 2.28 Interaction entre l'aflatoxine B₁ et l'infection par le virus de l'hépatite B dans la pathogénèse du carcinome hépatocellulaire chez l'homme.

cellulaires dans certaines régions d'Afrique, d'Asie et d'Amérique du Sud [1]. L'aflatoxine B₁ (la plus commune) provoque le cancer du foie chez l'animal de laboratoire. Elle est métabolisée dans les cellules hépatiques pour former un époxyde qui se lie à la position N7 de guanines spécifiques, entraînant la formation de transversions G à T [2] (*Activation des agents cancérigènes et réparation de l'ADN*, p. 89). Les mutations induites par l'aflatoxine B₁ se retrouvent dans plusieurs gènes impliqués dans la cancérogénèse

hépatocellulaire. L'aflatoxine B₁ provoque une mutation typique au codon 249 du gène p53 (AGG à AGT, arginine à sérine) (Figure 2.28). On trouve rarement cette mutation dans les carcinomes hépatocellulaires des zones à faible exposition à l'aflatoxine, mais elle touche jusqu'à 60% des carcinomes hépatocellulaires dans les régions fortement exposées [3]. Les aflatoxines d'origine naturelle sont classées par le CIRC comme cancérigènes pour l'homme (Groupe 1).

Fusarium

Fusarium verticillioides (auparavant *F. moniliforme*), ubiquiste sur le maïs, produit les toxines fumosines B₁ et B₂, et fusarine C dans un environnement chaud et humide. L'incidence du cancer de l'œsophage est liée à la présence de *Fusarium verticillioides* ou de ses toxines dans le maïs. *Fusarium sporotrichioides* produit la toxine T-2, susceptible d'avoir joué un rôle important dans les empoisonnements humains à grande échelle en Sibérie au siècle dernier, et peut-être cancérigène [4].

Ochratoxine

L'ochratoxine A, également un métabolite fongique (Figure 2.29) est classée comme peut-être cancérigène pour l'homme. Cette mycotoxine peut contaminer les grains et les produits issus du porc. Elle est détectée dans le sang et le lait humains. Plusieurs études ont suggéré des corrélations entre l'ochratoxine A et la

néphropathie endémique des Balkans, et entre la distribution géographique de cette dernière et l'incidence élevée de tumeurs urothéliales des voies urinaires. L'administration d'ochratoxine A à la souris provoque une augmentation de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires et d'autres types de tumeurs [4,5].

Alcaloïdes pyrrolizidiniques

Les alcaloïdes pyrrolizidiniques (dont la lasiocarpine et la monocrotaline) sont des toxines végétales d'origine naturelle pouvant être ingérées par les animaux, et par les individus consommant certaines plantes médicinales (comme la consoude) ou le miel, dans certaines régions [6]. Il a été démontré que plusieurs alcaloïdes pyrrolizidiniques lésaient l'ADN et montraient *in vitro* des propriétés mutagènes. La consommation chronique de ce type d'alcaloïdes peut entraîner la formation de tumeurs du foie chez les rongeurs, mais n'a été associée à aucun cancer chez l'homme.

Les fougères

Les animaux paissant de la fougère (genre *Pteridium*) peuvent montrer plusieurs signes de toxicité, dont des tumeurs du tractus gastro-intestinal supérieur et de la vessie, qui sont attribuables au ptaquiloside, agent cancérigène [7]. Le glucoside correspondant peut être présent dans la fougère à une concentration de 13 000 ppm. Le métabolisme de ce composé engendre des adduits d'alkylation dans

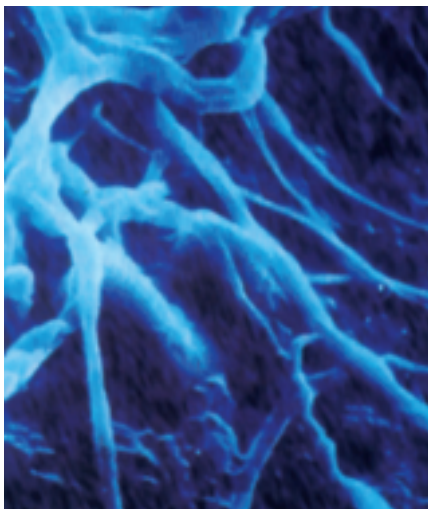
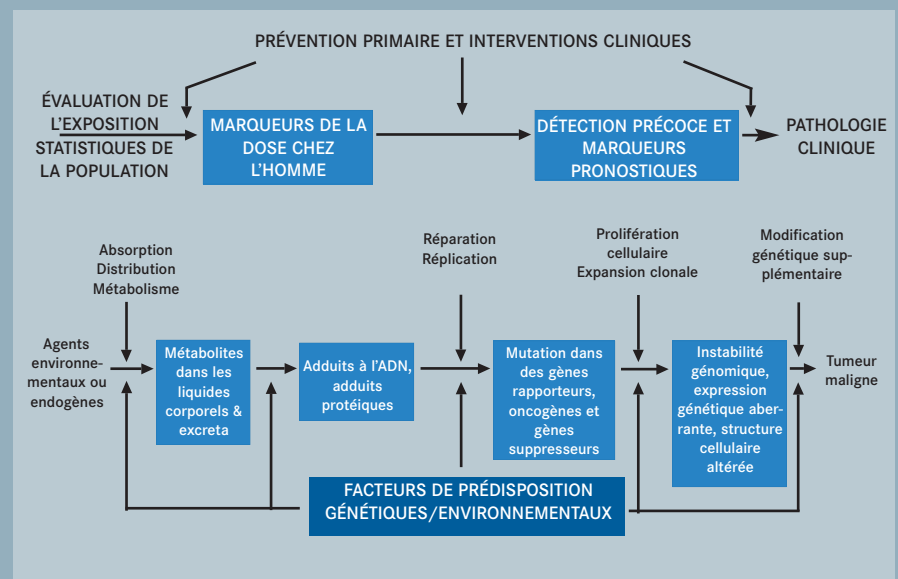


Fig. 2.29 Les champignons *Aspergillus* et *Penicillium* produisent, dans un environnement humide, des ochratoxines sur les denrées utilisées dans la production de nourriture humaine ou animale.

L'ÉPIDÉMIOLOGIE MOLECULAIRE

‘L'épidémiologie moléculaire du cancer’ était définie en 1982 comme ‘une approche dans laquelle des méthodes de laboratoire avancées sont utilisées en combinaison avec l'épidémiologie analytique pour identifier au niveau biochimique ou moléculaire les facteurs endogènes et/ou exogènes spécifiques qui jouent un rôle causal dans l'apparition du cancer chez l'homme’ (Perera FP, Weinstein IB, *J Chron Dis* 35: 581-600, 1982). Quatre catégories de biomarqueurs étaient décrites : dose interne, dose biologiquement efficace, réponse et prédisposition. On espérait que, par l'introduction des biomarqueurs dans l'épidémiologie, les chercheurs « seraient capables de prévoir les risques pour l'homme plus précisément qu'ils ne le pouvaient jusqu'alors ». L'épidémiologie moléculaire du cancer a depuis rapidement évolué, avec l'établissement de plusieurs programmes spécifiques dans de nombreuses écoles de santé publique.

L'objectif avoué de l'épidémiologie moléculaire du cancer est la prévention du cancer. Une recherche considérable dans ce domaine s'est concentrée sur les causes environnementales, car plusieurs faisceaux de preuves indiquent que les facteurs déterminant l'incidence principale des cancers sont en grande partie exogènes et peuvent donc être prévenus (Lichtenstein P et coll., *N Eng J Med* 343: 78-85, 2000). Ceux-ci comprennent les expositions liées au mode de vie et à la profession, et aux polluants de l'air, de l'eau et des réserves alimentaires. Cette prise de conscience a poussé les épidémiologistes à rechercher en urgence des outils plus puissants sous la forme de systèmes d'alerte précoce pour identifier les



Paramètres moléculaires potentiels (spécifiés dans la partie inférieure de la figure) pouvant servir de base aux études épidémiologiques moléculaires. Ces paramètres peuvent être des indicateurs des processus biologiques contribuant au développement du cancer, comme le montre la partie supérieure de la figure.

agents déclenchants d'origine environnementale et signaler les risques bien avant que le processus malin ne devienne impossible à enrayer.

La contribution potentielle de l'épidémiologie moléculaire du cancer regroupe les points suivants : fournir la preuve que les agents environnementaux entraînent des risques cancérigènes, contribuer à établir le rôle des facteurs environnementaux dans le cancer, identifier les interactions environnement-prédispositions et les populations les plus à risque, et enfin développer de nouvelles stratégies. Une revue récente de la littérature (Perera F, *J Natl Cancer Inst*, 92: 602-612, 2000) a évalué de manière critique les progrès effectués à ce jour, à l'aide d'une recherche illustrée sur la fumée du tabac, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, l'aflatoxine B₁, le ben-

zène et le virus de l'hépatite B, et leur rôle respectif dans le cancer du poumon, du sein, du foie et la leucémie. En conclusion, l'épidémiologie moléculaire a identifié un certain nombre de risques cancérigènes, en fournissant dans certains cas des données étiologiques définitives, élargissant ainsi notre compréhension de la génétique individuelle et de la susceptibilité acquise aux cancérigènes environnementaux. L'épidémiologie moléculaire n'a cependant pas encore abouti à de grands bouleversements pour prévenir ou réduire l'exposition aux agents cancérigènes. Il est désormais nécessaire d'utiliser les données existantes pour évaluer les risques et les politiques de santé publique, et mettre en place un processus de recherche qui comblerait les lacunes des connaissances scientifiques.

l'ADN. Le lait des vaches nourries de fougères provoque le cancer chez l'animal de laboratoire. La fougère est susceptible de poser un risque cancérigène dans

des populations identifiées comme étant exposées au Japon, au Costa Rica et au Royaume-Uni.

La contamination par les produits chimiques industriels

Certains organochlorés, dont le DDT et d'autres pesticides, sont résistants à la

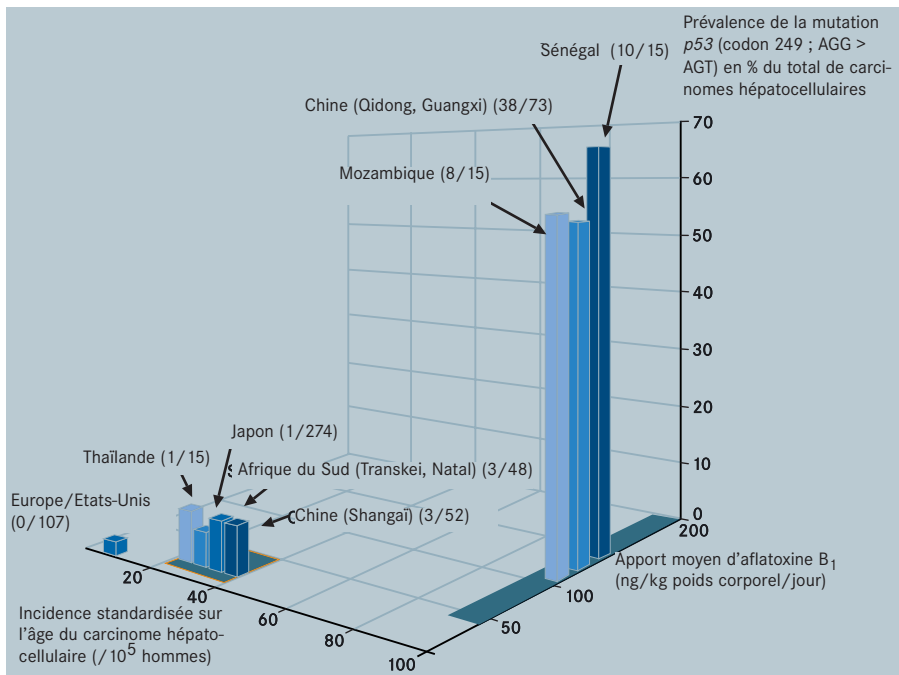


Fig. 2.30 Corrélation entre l'incidence régionale du carcinome hépatocellulaire, l'exposition alimentaire à l'aflatoxine B₁ et la prévalence des mutations G > T au codon 249 du gène suppresseur de tumeur p53.

dégradation, sont très liposolubles et persistent ainsi dans l'environnement, et sont bioconcentrés jusque dans la chaîne alimentaire de l'homme. Les produits chimiques industriels associés comme les biphenyles polychlorés ont les mêmes effets. Le DDT et un grand nombre d'autres pesticides organochlorés provoquent des cancers du foie chez le rat. Le DDT en particulier a été associé à une augmentation du risque de cancer du pancréas, du sein, de lymphome et de leucémie chez l'homme. Certains organochlorés montrent une activité des stéroïdes sexuels dans des systèmes d'analyse appropriés, et l'on considère que ces pesticides peuvent potentiellement interrompre l'homéostasie régulée par le système endocrinien. Des tentatives ont été effectuées pour corréler les niveaux d'organo-chlorés et des biphenyles polychlorés dans le tissu mammaires à risque pour le cancer du sein dans plusieurs communautés, mais sans résultats probants [8]. Concernant les principaux pesticides, il existe des règlements internationaux

relatifs aux quantités acceptables de résidus alimentaires – l'AJA, ou apport journalier acceptable, étant le niveau de référence pour de telles expositions. Les niveaux d'AJA sont déterminés par des groupes d'experts de l'OMS, et publiés dans la *WHO Pesticides Residue Series*. Les dibenzo-*p*-dioxines polychlorées (comportant la tétrachloro- 2,3,7,8-dibenzo-*p*-dioxine, ou TCDD) sont des polluants ubiquistes dans les sédiments des sols et dans l'air (*La pollution environnementale*, p. 39). L'exposition humaine survient lors de la consommation de viande et d'aliments associés. On ne connaît pas le fardeau du cancer attribuable à ces expositions [9].

Les produits chimiques générés lors de la préparation alimentaire

Certains produits chimiques formés pendant la préparation alimentaire peuvent présenter un risque cancérigène. La toxicité de ces produits chimiques justifie généralement l'adoption de moyens pour minimiser leur formation, en particulier lors de l'élaboration de préparations



Fig. 2.31 Les nitrosamines sont présentes dans le poisson fumé consommé dans de nombreuses régions du monde, dont la Gambie.

alimentaires industrielles. Il n'est pas possible d'attribuer la causalité du cancer chez l'homme à ce type de risque particulier. Une approche pragmatique possible a été proposée, en matière de priorité quant aux cancérigènes chimiques apparaissant dans l'alimentation, et la priorité absolue revient aux agents cancérigènes dont on pense qu'ils agissent selon un mécanisme génotoxique [10].

Les amines hétérocycliques

Certaines amines hétérocycliques sont formées par pyrolyse de deux acides aminés, la créatine et la créatinine, lors de la cuisson de la viande et du poisson à haute température. Les amines hétérocycliques sont cancérigènes pour plusieurs organes des souris, des rats et des primates non humains, bien que leur potentiel cancérigène ne soit pas encore établi chez l'homme [11]. Le métabolisme des amines hétérocycliques peut varier selon les individus en raison de divers polymorphismes génétiques.

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques peuvent être générés dans la viande quand elle est cuite, grillée ou cuisinée sur une flamme. De nombreux membres de cette classe chimiques sont cancérigènes. Ces composés peuvent également se former lors du traitement et de la transformation d'aliments crus avant cuisson. Un grand nombre d'hydrocarbures aromatiques polycycliques, comme le benzo[*a*]pyrène et le benzantracène, sont présents dans la fumée de combustion des

carburants, du tabac et des mauvaises herbes.

Les composés N-nitrosés

Les composés *N*-nitrosés sont une classe étendue de produits chimiques, un grand nombre d'entre eux (en particulier les *N*-nitrosamines) étant de puissants agents cancérigènes pour plusieurs espèces d'animaux de laboratoire, et probablement pour l'homme [12]. Les nitrosamines peuvent se former à partir de réactions chimiques dans les aliments contenant des nitrates et des nitrites ajoutés,

comme le poisson et la viande après salage, et dans les aliments fumés ou séchés directement au feu. L'utilisation d'engrais peut influencer le niveau de nitrites dans les aliments, ce qui peut être un facteur déterminant dans l'apparition de nitrosamines lors de la préparation et du stockage des denrées. Certains procédés industriels comme le brassage de la bière ont été modifiés pour réduire la formation de nitrosamines. Des études sur des volontaires consommant des suppléments de nitrates ou de grandes portions de viande rouge indiquent que les com-

posés *N*-nitrosés peuvent également être produits de manière endogène dans l'estomac et le côlon. Cette formation endogène est inhibée par plusieurs antioxydants naturels comme les vitamines C et E, présentes dans les fruits et les légumes.

Les métaux

Il est difficile d'évaluer les risques présentés par les métaux dans l'alimentation, selon qu'ils sont considérés comme nutriments essentiels ou comme contaminants [13].

REFERENCES

1. Wild CP, Hall AJ (2000) Primary prevention of hepatocellular carcinoma in developing countries. *Mutat Res*, 462: 381-393.
2. Smela ME, Currier SS, Bailey EA, Essigmann JM (2001) The chemistry and biology of aflatoxin B(1): from mutational spectrometry to carcinogenesis. *Carcinogenesis*, 22: 535-545.
3. Montesano R, Hainaut P, Wild CP (1997) Hepatocellular carcinoma: from gene to public health. *J Natl Cancer Inst*, 89: 1844-1851.
4. IARC (1993) *Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 56)*, Lyon, IARC Press.
5. Castegnaro M, Plestina R, Dirheimer G, Chernozemsky IN, Bartsch H, eds (1991) *Mycotoxins, Endemic Nephropathy and Urinary Tract Tumours (IARC Scientific Publications, No. 115)*, Lyon, IARC Press.
6. Prakash AS, Pereira TN, Reilly PE, Seawright AA (1999) Pyrrolizidine alkaloids in human diet. *Mutat Res*, 443: 53-67.
7. Shahin M, Smith BL, Prakash AS (1999) Bracken carcinogens in the human diet. *Mutat Res*, 443: 69-79.

8. Department of Health (1999) Organochlorine insecticides and breast cancer. In: *1999 Annual Report of the Committees on Toxicity, Mutagenicity, Carcinogenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment*, London, Department of Health (UK), 67-75.
9. van Leeuwen FX, Feeley M, Schrenk D, Larsen JC, Farland W, Younes M (2000) Dioxins: WHO's tolerable daily intake (TDI) revisited. *Chemosphere*, 40: 1095-1101.
10. McDonald AL, Fielder RJ, Diggle GE, Tennant DR, Fisher CE (1996) Carcinogens in food: priorities for regulatory action. *Hum Exp Toxicol*, 15: 739-746.
11. Layton DW, Bogen KT, Knize MG, Hatch FT, Johnson VM, Felton JS (1995) Cancer risk of heterocyclic amines in cooked foods: an analysis and implications for research. *Carcinogenesis*, 16: 39-52.
12. O'Neill IK, Chen J, Bartsch H, Dippl A, Shuker DEG, Kadlubar FF, Segerbäck D, Bartsch H, eds (1991) *Relevance to Human Cancer of N-Nitroso Compounds, Tobacco Smoke and Mycotoxins (IARC Scientific Publications, No. 105)*, Lyon, IARC Press.
13. Rojas E, Herrera LA, Poirier LA, Ostrosky-Wegman P (1999) Are metals dietary carcinogens? *Mutat Res*, 443: 157-181.

SITE INTERNET

Food Safety Programme:
<http://www.who.int/fsf/index.htm>

LES MEDICAMENTS

RESUME

- > Certains médicaments utilisés pour le traitement des tumeurs malignes peuvent parfois provoquer des tumeurs secondaires.
- > Les médicaments exerçant une activité hormonale ou bloquant les effets des hormones peuvent augmenter le risque de certains cancers hormono-dépendants, tout en réduisant le risque d'autres cancers.
- > Des médicaments comme le diéthylstilbestrol, provoquant le cancer du vagin suite à une exposition transplacentaire, ont été interdits, alors que l'utilisation d'autres médicaments comme la phénacétine (à l'origine de tumeurs urothéliales) a été restreinte.

La médecine moderne dispose de certaines de médicaments dont la plupart sont essentiels au traitement efficace d'une grande variété de pathologies humaines. Il est apparu qu'une petite fraction de ces médicaments avait un effet secondaire cancérigène pour l'homme. Ceci est plus probablement le cas de certains médicaments qui doivent être administrés à forte dose ou sur des périodes prolongées. Lorsqu'il existait des alternatives plus sûres et non cancérigènes, ces médicaments ont été retirés de la pratique médicale. Dans certains cas, comme pour le traitement de pathologies qui seraient mortelles autrement, comme un cancer métastasé, le risque d'utilisation de ces médicaments présentant un danger cancérigène est plus que contrebalancé par le bénéfice immédiat apporté au patient. Parmi ces médicaments possédant un effet cancérigène chez l'homme, on trouve des médicaments et combinaisons de médicaments anti-néoplasiques [1], des hormones et antagonistes d'hormones [2,3], des

immunosuppresseurs, et un petit nombre d'autres agents [1,4].

Les anti-cancéreux

Certains agents anti-néoplasiques et thérapies médicamenteuses associées ont provoqué des cancers secondaires chez des patients (Tableau 2.13). La cancérigénicité de ces agents a été évaluée par les *Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérigénicité pour l'homme* (Groupe 1 du CIRC). Certains d'entre eux ne sont plus utilisés en médecine car des médicaments plus efficaces et moins dangereux sont apparus. D'autres agents ont des propriétés similaires aux agents cancérigènes connus, et sont susceptibles d'être cancérigènes pour l'homme (Groupe 2A) (Tableau 2.14). Ces agents ont tous en commun la capacité de réagir chimiquement avec l'ADN pour produire des lésions génétiques au niveau cellulaire (par exemple la procarbazine) ou d'interférer avec la réplication de l'ADN de façon à produire des lésions cellulaires (comme l'étoposide) (*Oncologie médicale*, p. 289). Les agents figurant dans le Tableau 2.13, ayant été étudiés lors d'expérimentations animales, provoquent tous l'apparition de tumeurs. Il est bien reconnu que de nombreux anti-tumoraux efficaces peuvent déclencher l'apparition de cancers secondaires chez les patients traités. Les oncologues médicaux ont consacré

beaucoup d'efforts à l'optimisation du dosage de ces médicaments, pour à la fois maximiser l'effet anti-tumoral et minimiser le risque de cancers secondaires.

Les hormones

Les hormones sont de puissants régulateurs des fonctions corporelles, et des déséquilibres hormonaux peuvent ainsi augmenter le risque de certains cancers (*Facteurs génésiques et hormones*, p. 77). Ceci peut survenir lorsque des hormones naturelles ou synthétiques sont utilisées à des fins médicales, comme dans certaines préparations contraceptives et dans les traitements hormonaux post-ménopausiques. Certains médicaments sont développés pour contrer les effets de certaines hormones dans des tissus spécifiques. Ils exercent cependant des effets similaires aux hormones sur d'autres tissus, et peuvent augmenter le risque de cancer sur ces sites. Le tamoxifène est par exemple un anti-œstrogène pouvant être administré aux femmes atteintes de tumeurs du sein positives aux récepteurs œstrogéniques, pour bloquer l'entrée des œstrogènes dans les tissus mammaires. C'est un médicament efficace pour la prévention du cancer du sein controlatéral chez les patientes atteintes de cancer du sein, mais il augmente également le risque de cancer de l'endomètre [5]. Le diéthyl-

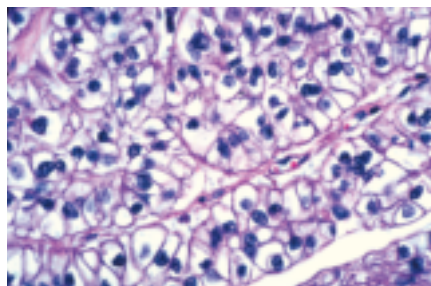


Fig. 2.32 Histopathologie d'un carcinome vaginal à cellules claires résultant d'une exposition prénatale au diéthylstilbestrol.

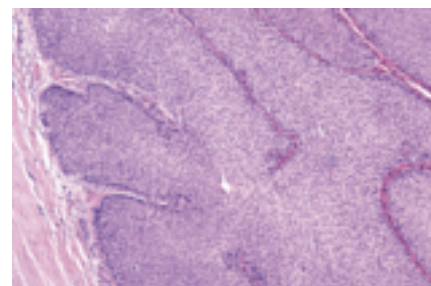


Fig. 2.33 Histopathologie d'un carcinome transitionnel des voies urinaires provoqué par un abus prolongé d'analgésiques à base de phénacétine.

stilbestrol est un œstrogène de synthèse, prescrit à l'origine en prévention des fausses couches, qui a causé des malformations des organes reproducteurs et qui est associé à une augmentation du risque d'adénocarcinome vaginal chez les filles exposées au médicament *in utero* (Fig. 2.32).

Les autres traitements et implants chirurgicaux

Un risque de cancer a été décelé chez l'homme en cas d'utilisation massive d'un petit nombre de médicaments ayant été utilisés en médecine durant de nombreuses années à des fins diverses, autres que anti-tumorales, hormonales ou immunosuppressives (comme la phénacétine, contenue dans des mélanges analgésiques, Fig. 2.33), ou durant des périodes prolongées (par exemple, la solution de Fowler, contenant une solution à 1 % d'arsénite de potassium dans de l'alcool aqueux). Le produit de contraste aux rayons X radioactif Thorotrast, qui n'est plus utilisé, a été associé à une augmentation du risque d'angiosarcome. D'autres se sont révélés cancérigènes chez l'animal de laboratoire, mais n'ont pu être liés à la survenue de cancers chez l'homme malgré de nombreuses recherches. Certains de ces médicaments ont été retirés de l'utilisation clinique (comme la phénolphtaléine), alors que d'autres continuent à être utilisés, car le bénéfice pour le patient est important et le risque de cancer est considéré comme très faible (c'est le cas du dextrane ferrique injectable, du phénobarbital, de la phénytoïne). Certains traitements introduits récemment en médecine humaine, dont les anti-rétroviraux zidovudine (AZT) et zalcitabine (ddC), sont cancérigènes pour l'animal de laboratoire et pourraient l'être chez l'homme (Groupe 2B du CIRC), bien qu'il n'existe encore aucune indication directe d'une augmentation du risque de cancer chez les patients traités [6].

Divers implants chirurgicaux sont largement utilisés à des fins à la fois thérapeutiques et cosmétiques [7]. Des

Médicament ou association médicamenteuse	Localisation anatomique du cancer
Groupe 1 du CIRC	
Mélanges analgésiques contenant de la phénacétine	Rein, vessie
Azathioprine	Lymphome, peau, foie, et voies biliaires, tissus conjonctifs mous
N,N-Bis(chloro-2 éthyl)naphtylamine-2 (Chlornaphazine)	Vessie
Butanediol-1,4 diméthanesulfonate (Bisulphan; Myleran)	Leucémie
Chlorambucil	Leucémie
Chloro-2 éthyl-1 (méthyl-4 cyclohexyl)-3 nitroso-urée (Méthyl-CCNU; Sémustine)	Leucémie
Ciclosporine	Lymphome, sarcome de Kaposi
Diéthylstilbestrol	Col, utérin, vagin
Etoposide en association à la cisplatine et à la bléomycine	Leucémie
Solution de Fowler (arsénite de potassium à 1%)	Peau
Melphalan	Leucémie
Méthoxy-8 psoralène (Méthoxsalène) avec irradiation aux ultraviolets A	Peau
MOPP (traitement associé utilisant moutarde azotée, vincristine, procarbazine et prednisone) et autres chimiothérapies associées utilisant des agents alcoylants	Leucémie
Oestrogénothérapie de la femme ménopausée	Sein, utérus
Oestrogènes non stéroïdiens	Col utérin, vagin
Oestrogènes stéroïdiens	Utérus, sein
Contraceptifs oraux combinés ^a	Foie
Contraceptifs oraux séquentiels	Utérus
Tamoxifène ^b	Utérus
Thiotépa	Leucémie
Tréosulfan	Leucémie
^a On dispose également d'indications qui permettent de conclure que ces agents jouent un rôle protecteur contre les cancers de l'ovaire et de l'endomètre.	
^b On dispose également d'indications qui permettent de conclure que cet agent réduit le risque de cancer du sein controlatéral.	

Tableau 2.13 Traitements médicamenteux classés **cancérigènes pour l'homme** (Groupe 1 du CIRC).

Médicament ou association médicamenteuse	Cancer
Groupe 2A du CIRC	
Stéroïdes androgéniques (anabolisants)	Foie
Bis-chloroéthyl nitroso-urée (BCNU)	Leucémie
Chloramphénicol	Leucémie
Chloro-2 éthyl)-1-cyclohexyl-3-nitroso-urée (CCNU)	Leucémie
Etoposide	Leucémie
Méthoxy-5 psoralène	Peau
Moutarde azotée	Peau
Chlorohydrate de procarbazine	Leucémie
Téniposide	Leucémie

Tableau 2.14 Traitements médicamenteux classés probablement cancérigènes pour l'homme (Groupe 2A du CIRC).

corps étrangers de toutes sortes entraînent le développement de tumeurs malignes des tissus connectifs (sarcomes) quand ils sont implantés dans les tissus ou les cavités corporelles de rongeurs de laboratoire, et laissés en place pour de longues périodes. Ces corps étrangers comprennent des objets solides métalliques ou non, et des sus-

pensions liquides non absorbables ou absorbables très lentement. Les sarcomes se développent chez les rongeurs à proximité immédiate du corps étranger, dans les tissus connectifs mous ou dans les os et/ou le cartilage. Il existe plus de 60 études de cas publiés sur les sarcomes et autres types de cancers développés chez l'homme et sur les sites

d'implants chirurgicaux ou d'autres corps étrangers. Il n'existe cependant aucune étude contrôlée qui permettrait de conclure que ces cancers ont été effectivement provoqués par le corps étranger pré-existant. Les implants mammaires féminins ont été très étudiés, et on a établi pour les implants en silicone la preuve de l'absence de caractère cancérigène pour le carcinome du sein chez les femmes ayant reçu ces implants.

Le passé récent n'a pas été marqué par des découvertes majeures sur l'implication de médicaments dans le développement de cancers. Ceci est probablement dû, au moins partiellement, à la vigilance imposée par les autorités nationales sur les tests pré-cliniques et cliniques des médicaments. Des médicaments candidats montrant une activité dans les tests de dépistage de cancérigénicité ont peu de chances d'atteindre la phase finale du développement et de la commercialisation. En conséquence, la prévention du cancer imputé à un traitement médical ne constitue pas un problème majeur de santé public.

REFERENCES

- Selbey JV, Friedman GD, Herrinton LJ (1996) Pharmaceuticals other than hormones. In: Schottenfeld D, Fraumeni, JF eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, New York, Oxford University Press, 489-501.
- Bernstein JF, Henderson BE (1996) Exogenous hormones. In: Schottenfeld D, Fraumeni, JF eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, New York, Oxford University Press, 462-488.
- IARC (1998) *Hormonal Contraception and Post-Menopausal Hormonal Therapy (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 72)*, Lyon, IARCPress.
- IARC (1996) *Some Pharmaceutical Drugs (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 66)*, Lyon, IARCPress.
- White IN (2001) Anti-oestrogenic drugs and endometrial cancers. *Toxicol Lett*, 120: 21-29.
- IARC (2000) *Some Antiviral and Antineoplastic Drugs and Other Pharmaceutical Agents (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 76)*, Lyon, IARCPress.
- IARC (1999) *Surgical Implants and Other Foreign Bodies (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 74)*, Lyon, IARCPress.

SITES INTERNET

Programme des monographies du CIRC, online search facility:
<http://www/cie.iarc.fr/defaultfr.htm>

LES RAYONNEMENTS

RESUME

- > L'exposition aux rayonnements ionisants de source naturelle, industrielle, médicale ou autre, peut entraîner une grande variété de néoplasmes dont la leucémie, le cancer du sein et de la thyroïde.
- > Le rayonnement solaire est de loin la source la plus importante d'irradiation aux ultraviolets et provoque plusieurs types de cancers de la peau, en particulier chez les populations à peau claire fortement exposées comme la population australienne, d'origine européenne.
- > Les champs magnétiques de fréquence extrêmement basse générés par la transmission électrique sont associés à une augmentation du risque de leucémie chez l'enfant, mais les résultats ne sont pas concluants.

Des sources naturelles et artificielles génèrent de l'énergie rayonnante sous la forme d'ondes électromagnétiques. Leur interaction avec les systèmes biologiques survient principalement au niveau cellulaire. Les ondes électromagnétiques se caractérisent par leur longueur d'ondes, leur fréquence ou leur énergie. Les conséquences sur les systèmes biologiques sont déterminées par l'intensité du rayonnement, l'énergie contenue dans chaque photon et la quantité d'énergie absorbée par le tissu exposé.

Le spectre électromagnétique s'étend des ondes de basse fréquence (énergie faible) que l'on appelle 'champs magnétiques et électriques' aux ondes de très haute fréquence, souvent désignées sous le nom de 'rayonnement électromagnétique' (Fig. 2.38). Les rayonnements électromagnétiques de plus forte énergie sont les rayons X et γ . Ils possèdent une énergie photon suffisante pour produire une ionisation (c'est-à-dire créer des atomes ou des parties de molécules chargés positivement et négativement) et casser ainsi les liaisons chimiques. D'autres formes de

rayonnement ionisant sont constituées par les particules sub-atomiques (neutrons, électrons (particules β) et particules α) forment les rayons cosmiques, et également émises par les atomes radioactifs. Le rayonnement non ionisant est un terme général pour cette partie du spectre électromagnétique dont les énergies photons sont trop faibles pour briser les liaisons chimiques; il comprend les rayonnements ultraviolets, la lumière visible, le rayonnement infrarouge, les champs de radiofréquence et de micro-ondes, les champs de fréquence extrêmement basse (ELF), ainsi que les champs magnétiques et d'électricité statique.

Le rayonnement ionisant

L'exposition au rayonnement ionisant est inévitable [1]. L'homme est exposé à la fois aux rayons X et γ d'origine naturelle (dont les rayonnements cosmiques et la radioactivité présente dans les roches et le sol) et, dans une moindre mesure, issus de l'activité humaine (Fig. 2.35). En moyenne, pour un individu de la population générale, la plus grande contribution provient des rayons X médicaux et de l'utilisation de produits radiopharmaceutiques, avec des doses plus faibles provenant de retombées d'essais nucléaires ou d'accidents nucléaires (comme Tchernobyl), ou encore

de fuites accidentelles ou normales dans les installations nucléaires. Les expositions médicales interviennent à la fois durant le diagnostic de maladies et de traumas (radiographie) et durant le traitement du cancer et de certaines maladies bénignes (radiothérapie). L'exposition professionnelle aux rayonnements ionisants intervient dans un grand nombre domaines, dont la médecine et l'industrie



Fig. 2.34 Le radiodiagnostic moderne n'est plus une source importante d'exposition aux rayonnements ionisants.

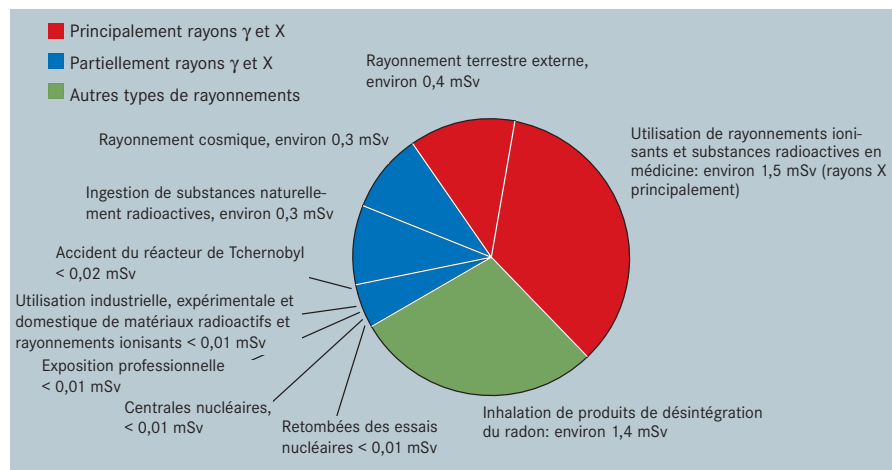


Fig. 2.35 Estimation de la dose annuelle de rayonnements ionisants reçue par le grand public

Agent ou substance	Localisation anatomique du cancer
Groupe 1 du CIRC	
Rayons X et rayons gamma	Divers - toutes localisations
Rayonnement solaire	Peau
Radon 222 et ses produits de désintégration	Poumon
Radium 224, 226, 228 et leurs produits de désintégration	Os
Thorium 232 et ses produits de désintégration	Foie, y compris hémangiosarcome; leucémie
Iode, isotopes radioactifs à vie courte, y compris l'iode 131, des accidents des réacteurs atomiques et des détonations d'armes nucléaires (exposition durant l'enfance)	Thyroïde
Plutonium 239 et ses produits de désintégration (aérosols)	Poumon, foie, os
Phosphore 32	Leucémie
Neutrons	Divers
Radioéléments émettant des particules α par contamination interne	Divers
Radioéléments émettant des particules β par contamination interne	Divers
Groupe 2 A du CIRC :	
Utilisation de lampes et tables à bronzer	Peau
Rayonnements ultraviolets	Peau

Tableau 2.15 Diverses formes et sources de rayonnement cancérogènes pour l'homme (Groupe 1 du CIRC) ou probablement cancérogènes pour l'homme (Groupe 2A du CIRC).

Fréquence	Classe	Type d'appareil ou service
30 - 300 kHz	LF (basse)	Radiodiffusion LF et radio longue portée
300 - 3,000 kHz	MF (moyenne)	Radio AM, navigation radio, navire-rivage
3 - 30 MHz	HF (haute)	Radio CB, amateurs, radiodiffusion et radiocommunication HF
30 - 300 MHz	VHF (très haute)	Radio FM, TV VHF, services d'urgence
300 - 3,000 MHz	UHF (ultra haute)	TV UHF, radiomessagerie, téléphones portables, radios amateurs
3 - 30 GHz	SHF (super haute)	Micro-ondes, communications par satellites, radar, communications micro-ondes point à point
30 - 300 GHz	EHF (extrêmement haute)	Radar, radioastronomie, communications micro-ondes à courte portée

Tableau 2.16 Plage des radiofréquences : classe et type d'appareil ou service

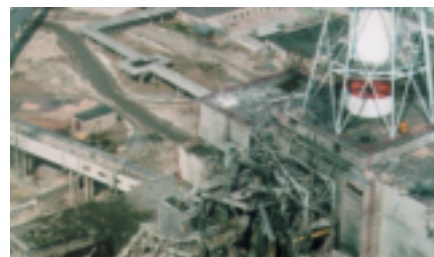


Fig. 2.36 La centrale nucléaire de Tchernobyl après l'accident de 1986

nucléaire. Les pilotes de ligne et l'équipage sont exposés au rayonnement cosmique.

Liens de causalité avec le cancer

Le rayonnement ionisant est un des cancérogènes les plus étudiés [2,4]. La connaissance des conséquences sanitaires qui lui sont associées provient de l'étude épidémiologique sur des centaines de milliers de personnes exposées, dont les survivants des bombardements atomiques d'Hiroshima et de Nagasaki, des patients irradiés à des fins thérapeutiques, des populations exposées sur leur lieu de travail et des individus exposés accidentellement. Ces données sont complétées par des résultats d'expérimentations animales à grande échelle menées pour évaluer les effets de différents types de rayonnement, prenant en compte les variations dans les doses et les schémas d'exposition, et par rapport à des données cellulaires et moléculaires. De telles expériences sont conçues pour caractériser les mécanismes des lésions, des réparations et de la cancérogenèse provoquées par les rayonnements.

Les survivants des bombardements atomiques à Hiroshima et Nagasaki ont été principalement exposés aux rayons γ . On a observé chez ces personnes des augmentations du risque de leucémie, de cancer du sein, de cancer de la thyroïde, et d'un certain nombre d'autres affections malignes, liées à la dose d'irradiation. Une augmentation de la fréquence de ces mêmes affections malignes a également été observée chez des patients cancéreux traités par rayons X ou γ . Le niveau du risque de cancer après une exposition aux



Fig. 2.37 Exposition délibérée aux rayons solaires pour bronzer

rayons X ou γ est modifié par un certain nombre de facteurs parallèlement à la dose de rayonnement, dont l'âge au moment de l'exposition, la durée d'exposition et le sexe. L'exposition à une forte irradiation multiplie le risque de leucémie par cinq environ. Des risques relatifs encore plus importants ont été reportés pour le cancer de la thyroïde après une exposition durant l'enfance.

Les radionucléides internalisés émettant des particules α et β sont cancérigènes pour l'homme. Pour la plupart des individus, l'exposition à un rayonnement ionisant à partir de radionucléides inhalés ou déposés sur les tissus se fait principalement à partir du radon-222, d'origine

naturelle. L'exposition au thorium-232, intervenant dans le sol, est moins courante. Les cancers associés à l'exposition à des nucléides particuliers, généralement en milieu professionnel, comprennent le cancer du poumon, les sarcomes osseux, le cancer du foie, la leucémie et le cancer de la thyroïde.

Le Comité scientifique des Nations Unies pour l'étude des effets des rayonnements ionisants [5] a estimé le risque de développer une tumeur solide ou une leucémie sur toute la durée de vie après une exposition sévère de l'organisme à un rayonnement γ , avec estimation du nombre correspondant d'années de vie perdues suite à ce rayonnement (Tableau 2.17). Actuellement, la Commission Internationale de Radioprotection recommande de limiter les expositions du grand public à 1 mSv par an, et pour les travailleurs à 100 mSv sur 5 ans [6] (1 Sievert équivaut à 1 joule par kilogramme).

Rayonnement ultraviolet

Le rayonnement solaire constitue la principale source d'exposition pour l'homme. Les ultraviolets représentent environ 5 % du rayonnement solaire total reçu à la surface du globe. L'intensité du rayonnement solaire sur terre varie selon la géographie et le moment de la journée, entre autres

facteurs. Le niveau d'exposition de la peau à la lumière du soleil dépend de nombreux paramètres, dont les habitudes socioculturelles, l'habillement, la position du soleil et celle du corps. Peu de mesures d'exposition individuelle ont été rapportées. Les sources artificielles de rayonnement ultraviolet sont nombreuses, et de tels appareils sont utilisés dans le traitement de nombreuses maladies (comme le psoriasis), ainsi qu'à des fins cosmétiques.

Liens de causalité avec le cancer

Le rayonnement solaire, plus spécifiquement son composant ultraviolet, entraîne un mélanome cutané malin et le cancer cutané de type non mélanome (Fig. 2.39). L'exposition cutanée au rayonnement solaire lèse l'ADN (*Activation des agents cancérigènes et réparation de l'ADN*, p. 89), mais aussi la conversion de l'acide *trans*-urocanique en acide *cis*-urocanique, provoquant des lésions cellulaires et aboutissant à un cancer. L'incidence du cancer cutané augmente rapidement dans les populations à peau claire [7] (*Mélanome*, p. 259). L'incidence de cette maladie a par exemple doublé au Canada au cours de ces 25 dernières années. Le CIRC a estimé qu'au moins 85 % des mélanomes étaient causés par l'exposition au

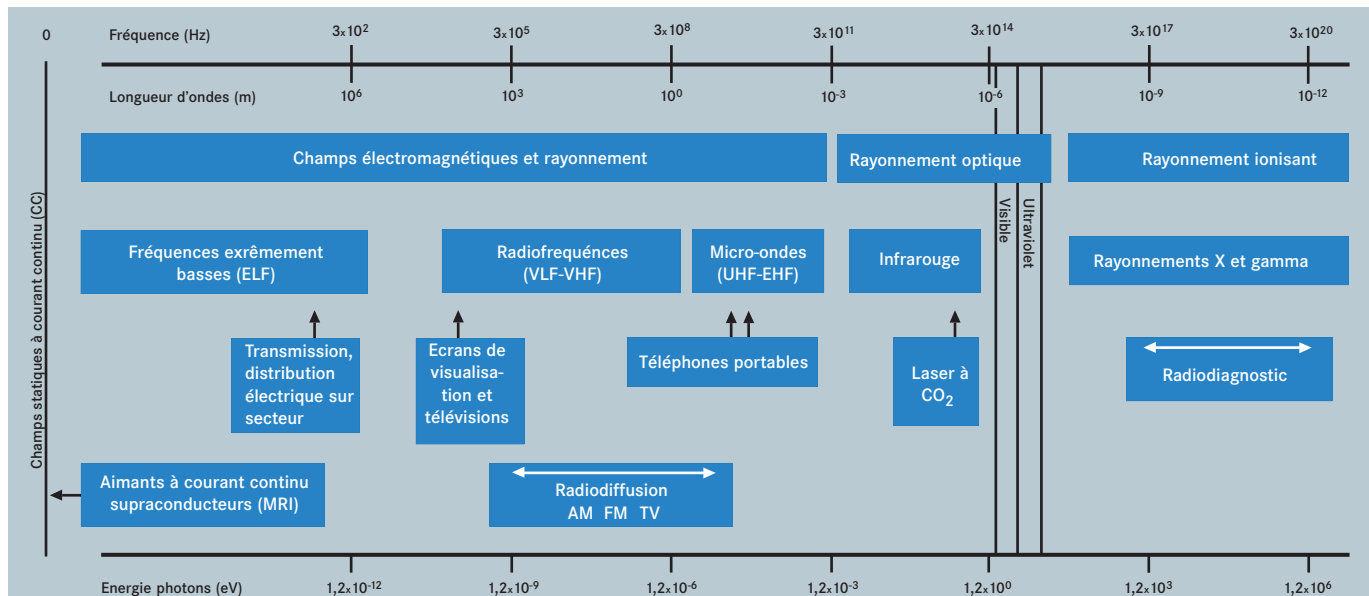


Fig. 2.38 Spectre des champs électromagnétiques et leur utilisation dans la vie quotidienne.

	Risque sur une vie entière		Nombre d'années de vie perdues par cas	
	0,2 Sv	1 Sv	0,2 Sv	1 Sv
Tumeur solide	2,4%	10,9%	11,2	11,6
Leucémie	0,14%	1,1%	31	31

Tableau 2.17 Estimation du risque de cancer après une irradiation globale aux rayons gamma suivant deux doses différentes.

rayonnement solaire. Le cancer cutané non mélanome, comprenant le carcinome basocellulaire et le carcinome spinocellulaire, est le néoplasme malin le plus courant chez l'homme: c'est le cancer avec lequel vivent le plus de gens. Aux Etats-Unis et en Australie, un nouveau cas de cancer diagnostiqué sur deux est un cancer cutané de type non mélanome. L'utilisation de lampes à bronzer et de lits solaires entraîne probablement des mélanomes cutanés chez l'homme.

Les champs électromagnétiques

Le nombre et la diversité des sources de

champs électromagnétiques [8] ont augmenté de façon inédite ces dernières années, principalement les champs de fréquences extrêmement basses et de radiofréquences. De telles sources comprennent l'ensemble des équipements consommateurs d'électricité, la télévision, la radio, les ordinateurs, les téléphones portables, les fours à micro-ondes, les portiques anti-ivol utilisés dans les grandes surfaces, les radars et les équipements utilisés en médecine et dans le commerce. Les champs statiques et les champs de fréquence extrêmement basses sont d'origine

naturelle, mais peuvent aussi provenir de la génération et de la transmission du courant électrique, et lors du fonctionnement de toute une gamme d'appareils industriels et d'installations domestiques, souvent à plus faible intensité pour ces dernières - en fait, l'exposition à des champs de très basses fréquences est essentiellement d'origine humaine via la production, le transport et l'utilisation de l'électricité. L'exposition professionnelle survient, par exemple dans l'industrie électrique et électronique, lors du soudage, et lors de l'utilisation ou de la réparation de moteurs électriques. L'exposition environnementale à des champs de fréquence extrêmement basse survient dans des zones résidentielles situées à proximité de lignes de transport électrique ou lors de l'utilisation d'appareils ménagers. Les niveaux d'exposition à de nombreuses sources environnementales sont en général faibles [9]. L'exposition aux rayonnements dans les radiofréquences peut survenir à maintes occasions. Le soleil est la principale source naturelle de champs dans les radiofréquences. Les sources d'origine industrielle représentent cependant la principale source d'exposition. Les champs dans les radiofréquences sont générés par la radiodiffusion et la télédiffusion commerciales, et les installations de télécommunications (Tableau 2.16). Les champs dans les radiofréquences domestiques sont générés par les fours à micro-ondes et les systèmes d'alarme anti-ivol. Les téléphones portables sont cependant aujourd'hui la source la plus importante d'exposition du grand public aux radiofréquences.

Au regard de l'environnement professionnel, les employés travaillant à proximité de systèmes émettant une radiofréquence sont susceptibles d'être fortement exposés. Ces personnes peuvent travailler à la radio, dans les industries du transport et des télécommunications être employés dans l'armée (opérateurs radar) et comme policiers (utilisation des radars de contrôle de la circulation). Certains procédés industriels ont également recours aux champs dans les radiofréquences, comme les radiateurs diélectriques pour la stratification du bois et le scellage des plastiques, les radiateurs à induction industriels et les

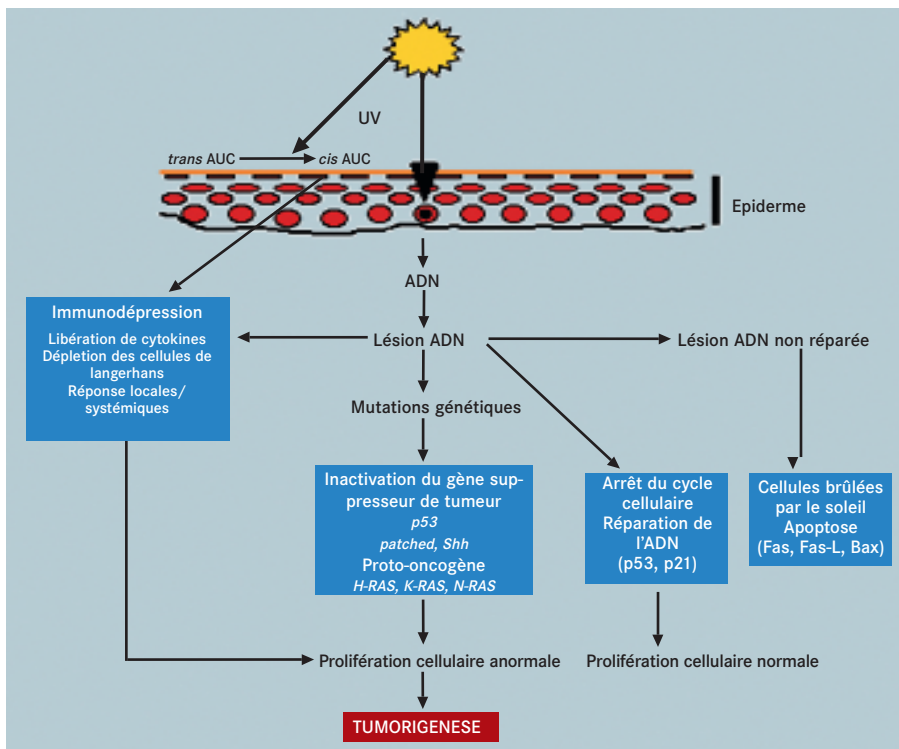


Fig. 2.39 Voies impliquées dans le déclenchement du cancer cutané de type non mélanome par les rayonnements ultraviolets (AUC = acide urocanique).

fours à micro-ondes, les équipements médicaux de diathermie pour traiter la douleur et l'inflammation des tissus, et les instruments électro-chirurgicaux (bistouris électriques).

Liens de causalité avec le cancer

Plusieurs groupes d'experts ont récemment examiné les indications scientifiques du caractère cancérigène des champs de fréquence extrêmement basse [9,10]. Un certain nombre d'études épidémiologiques sur la leucémie chez l'enfant montrent la possibilité d'un lien entre le risque et l'exposition à des champs de fréquence extrêmement basse. Les études sur les cancers consécutifs à des expositions professionnelles ou environnementales chez l'adulte sont beaucoup moins claires. Il n'existe que peu d'indications expérimentales que ces champs puissent causer des mutations cellulaires. Les études mécanistiques et les expérimentations animales ne montrent pas de résultats positifs constants, bien que des résultats sporadiques sur les effets biologiques (dont une augmentation des cancers chez l'animal) aient été rapportés. Le CIRC a classé les champs de fréquence extrêmement basse parmi les causes possibles de cancers chez l'homme

REFERENCES

1. IARC (2000) *Ionizing Radiation, Part 1: X- and Gamma Radiation and Neutrons (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 75)*, Lyon, IARC Press.
2. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (2000) *Sources and Effects of Ionizing Radiation: 2000 Report*, Vienna, UNSCEAR.
3. US National Academy of Sciences (1998) *Health Effects of Radon and Other Internally Deposited Alpha-Emitters (US NAS, BEIR VI Report)*, Washington DC, US National Academy of Sciences.
4. US National Academy of Sciences (1990) *Health Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation (US NAS BEIR V Report)*, Washington DC, US National Academy of Sciences.
5. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation (1994) *Sources and Effects of Ionizing Radiation: 1994 Report*, Vienna, UNSCEAR.
6. International Commission on Radiological Protection (1991) *Recommendations of the International Commission on Radiological Protection (ICRP Report 60)*, Oxford, Pergamon Press.
7. IARC (1992) *UV and Solar Radiation (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 55)*, Lyon, IARC Press.
8. Bernhardt JH, Matthes R, Repacholi M, eds (1997) *Non-Thermal Effects of RF Electromagnetic Fields (International*



Fig. 2.40 Des analyses effectuées par satellite (1996) montrent l'augmentation des taux annuels moyens de rayonnements ultraviolets B (UVB) atteignant la surface de la terre au cours de ces dix dernières années. Ces modifications sont fortement dépendantes de la latitude.

(Groupe 2B), sur la base des résultats concernant la leucémie chez l'enfant [10]. Le caractère cancérigène ou non des champs dans les radiofréquences est encore moins clair [11-14]. Quelques études épidémiologiques menées sur des sites professionnels ont indiqué une possible augmentation du risque de leucémie ou de tumeurs du cerveau, tandis qu'à l'opposé, d'autres études indiquaient une

baisse. Ces études souffrent d'un certain nombre de limitations. Les indications expérimentales sont également limitées, mais laissent penser que les champs dans les radiofréquences ne peuvent provoquer de mutations de l'ADN. Le manque de reproductibilité des résultats limite les conclusions que l'on peut en tirer.

- Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, WHO*, Geneva, World Health Organization.
9. Bernhardt JH, Matthes R, Repacholi M, eds (1998) *Static and Extremely Low Frequency Electric and Magnetic Fields (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection, WHO)*, Geneva, World Health Organization.
 10. US National Institute for Environmental Health Sciences (1999) *Report of the EMF-Rapid Programme*, NIEHS.
 11. McKinlay A (1997) A possible health effect related to the use of radiotelephones. *Radiological Protection Bull*, 187: 9-16.
 12. Repacholi MH (1998) Low-level exposure to radiofrequency electromagnetic fields: health effects and research needs. *Bioelectromagnetics*, 19: 1-19.
 13. Royal Society of Canada (2000) *A Review of the Potential Health Risks of Radiofrequency Fields from Wireless Telecommunication Devices (RSC.EPR 1999-1)*, Ottawa, Royal Society of Canada.
 14. Independent Expert Group on Mobile Phones (2000) *Mobile Phones and Health*, National Radiological Protection Board.

SITES INTERNET

ICNIRP (International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection): <http://www.icnirp.de>

- National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP), USA: <http://www.ncrp.onnline.org>
- National Radiological Protection Board (NRPB), UK: <http://www.nrpb.org/>
- National Academy of Sciences USA, Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation (BEIR): <http://www.nationalacademies.org/brer/BEIRVIHOME.html>
- Radiation Effects Research Foundation (RERF), Hiroshima, Japan: <http://www.rerf.or.jp>
- WHO International EMF Project: <http://www.who.int/peh-emf/fr/index.html>
- US National Institute for Environmental Health Sciences (NIEHS) report of EMF-rapid programme, 1999: http://www.niehs.nih.gov/emfrapid/html/EMF_DIR_RPT/report_18f.htm
- US National Research Council report: Possible Health Effects of Exposure to Residential Electric and Magnetic Fields (1997): <http://books.nap.edu/books/0309054478/html>
- The Stewart report: Independent Expert Group on Mobile Phones: Report on Mobile Phones and Health, 2000, UK: <http://www.iegmp.org.uk/report/index.htm>
- La Société Royale du Canada, 1999: <http://www.rsc.ca/english/files/publications/expert-panels/RF/RFreport-en.pdf>

LES INFECTIONS CHRONIQUES

RESUME

- > Les agents infectieux représentent l'une des principales causes de cancer, responsables de 18% des cas dans le monde, la majorité survenant dans les pays en développement.
- > Les localisations organiques les plus fréquemment touchées sont le foie (hépatites B et C, douves du foie), le col utérin (virus du papillome humain), les tissus lymphoïdes (virus d'Epstein-Barr), l'estomac (*Helicobacter pylori*), et l'appareil urinaire (*Schistosoma haematobium*).
- > Le mécanisme de la cancérogénicité associée aux agents infectieux peut être direct, par exemple par l'intermédiaire de protéines oncogènes produites par l'agent infectieux (virus du papillome humain) ou indirect, en entraînant une inflammation chronique avec nécrose des tissus et régénération.
- > Les stratégies de prévention comprennent la vaccination (hépatite B), le dépistage (cancer du col) et l'éradication de l'agent infectieux (*Helicobacter pylori*).

Les agents infectieux peuvent provoquer un cancer

On sait depuis plus d'un siècle que le cancer peut être provoqué par des agents infectieux. Au début du siècle dernier, Peyton Rous démontrait que les sarcomes du poulet étaient causés par un agent infectieux, identifié par la suite comme étant un virus [1]. L'identification des agents infectieux liés au cancer humain est toutefois lente, en partie en raison des difficultés à détecter les indicateurs d'exposition. Les progrès se sont accélérés depuis les années 1980, lorsque les avancées de la biologie moléculaire ont rendu possible la détection de très faibles quantités d'agent infectieux dans des échantillons biologiques. Une autre difficulté réside dans le fait que les agents infectieux en question ont tendance à ne pas se déclarer pendant plusieurs années,

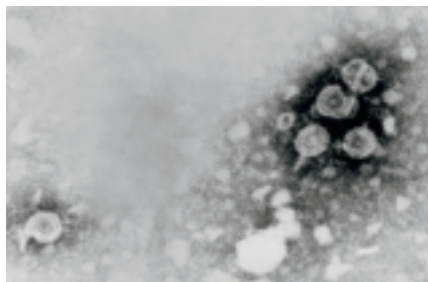


Fig. 2.41 Etude au microscope électronique des particules du virus de l'hépatite B.

avant de provoquer un cancer uniquement chez un petit nombre d'individus infectés de manière chronique.

Les données expérimentales et biologiques indiquent aujourd'hui qu'une grande variété d'agents infectieux constitue l'une des principales causes de cancer dans le monde [2]. Les virus en sont les principaux agents, avec au moins huit types de virus différents associés à des types de tumeurs spécifiques, avec plus ou moins de certitude. Les autres agents infectieux impliqués dans la cancérogenèse sont quatre parasites et une bactérie [3-7] (Tableau 2.18).

Les virus de l'hépatite B et C

Environ 2 milliards d'individus dans le monde portent une trace sérologique d'une infection actuelle ou passée par le virus de l'hépatite B (VHB), et environ 350 millions d'entre eux sont des porteurs chroniques du virus. L'infection peut être transmise de la mère à l'enfant (transmission verticale), de l'enfant à l'enfant et entre adultes lors d'un rapport sexuel ou par contact avec du sang infecté (transmission horizontale). La transmission horizontale est responsable de la majorité des infections dans le monde, bien que les mécanismes exacts de la transmission d'enfant à enfant restent inconnus. Un contact étroit entre les jeunes enfants est le principal facteur de risque, et l'exposition à des lésions cutanées, le partage de nourriture et d'ustensiles, le tatouage et la scarification, ainsi que la transmission par les insectes figurent parmi les mécanismes envisagés.

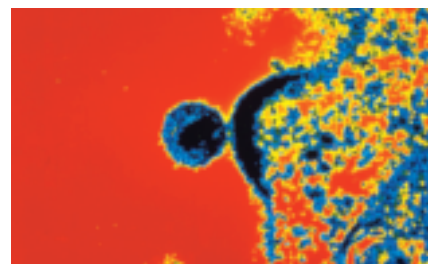


Fig. 2.42 Le virus de l'immunodéficience humaine trouve refuge dans les lymphocytes T, comme le montre le microscopie électronique.

L'utilisation de seringues contaminées pour des injections à but médical peut avoir joué un rôle, probablement via des injections thérapeutiques plutôt que les vaccinations. Plusieurs études cas-témoins et de cohortes ont montré de façon claire et concordante que les porteurs chroniques du VHB, identifiés par la présence d'anticorps sériques correspondants, ont un risque environ 20 fois plus élevé que les non-porteurs du virus de développer un cancer du foie [3]. On estime que 60% des cas de cancer primitif du foie dans le monde et 67% des cas dans les pays en développement peuvent être imputés à une infection chronique persistante par le VHB [2]. Bien souvent, l'exposition aux aflatoxines est un facteur de risque associé (*Les contaminants alimentaires*, p. 43).

Le virus de l'hépatite C (VHC) est la principale cause d'hépatite transmise par voie parentérale dans le monde. De fortes associations, avec des risques relatifs de près de 20 ont été signalées dans plusieurs études cas-témoins. Environ 25% des cas de cancer du foie dans le monde sont attribuables au VHC [3].

Le virus du papillome humain

Plus d'une centaine de types de virus du papillome humain (VPH) ont été identifiés, et une trentaine sont connus pour infecter le tractus génital. Les types de VPH génital sont subdivisés en types oncogènes à faible risque (comme 6 et 11) et à risque élevé (comme 16, 18, 31 et 45) [5]. Des douzaines d'études d'épidémiologie

Agent infectieux	Classification du CIRC ¹	Localisation anatomique du cancer	Nombre de cas de cancer	% de cas dans le monde
<i>H. pylori</i>	1	Estomac	490 000	5,4
VPH	1, 2A	Col utérin et autres	550 000	6,1
VHB, VHC	1	Foie	390 000	4,3
VEB	1	Lymphomes et carcinome rhino-pharyngé	99 000	1,1
HVH-8	2A	Sarcome de Kaposi	54 000	0,6
<i>Schistosoma haematobium</i>	1	Vessie	9 000	0,1
VTLH-1	1	Leucémie	2 700	0,1
Douves hépatiques <i>Opisthorchis viverrini</i> <i>Clonorchis sinensis</i>	1 2A	Cholangiocarcinome (système biliaire)	800	
		Total des cancers d'origine infectieuse	1 600 000	17,7
		Total des cancers en 1995	9 000 000	100

Tableau 2.18 Fardeau mondial du cancer dû aux agents infectieux.

¹Groupe 1 = Cancérogène pour l'homme, Groupe 2A = probablement cancérogène pour l'homme.

moléculaire [5,8,9] ont montré de façon concordante les risques relatifs de cancer invasif du col, allant de 20 à 100. De fait, l'ADN du VPH est détecté dans virtuellement tous les cancers invasifs du col, ce qui indique que le VPH en est une cause nécessaire ou un préalable indispensable [10] (*Cancers de l'appareil génital féminin*, p. 218). De plus, environ 80 % des cancers de l'anus et 30 % des cancers de la vulve, du vagin, du pénis, et de l'oropharynx sont attribuables au VPH.

Le virus d'Epstein-Barr

L'infection par le virus d'Epstein-Barr (VEB) est omniprésente. L'infection est acquise dès l'enfance dans les pays en développement, alors qu'elle est retardée jusqu'à l'adolescence dans les pays développés [9]. Les individus avec des titrages élevés d'anticorps correspondant aux divers antigènes du VEB précoces ou tardifs ont un risque plus élevé de développer un lymphome de Burkitt et la maladie de Hodgkin (*Les lymphomes*, p. 242). Des données moléculaires

probantes montrant que l'ADN du VEB et des produits viraux sont régulièrement détectés (par la technique des hybridomes) dans les cellules cancéreuses, mais pas dans les cellules normales, sont une bonne indication du rôle du VEB dans le carcinome du rhinopharynx et du lymphome T nasal angiocentrique. Le VEB est associé au lymphome non hodgkinien essentiellement chez les patients souffrant d'immunodéficience acquise ou congénitale [7].

Le virus de l'immunodéficience humaine

La prévalence de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) est la plus forte en Afrique sub-saharienne (15-20 %). De forts niveaux d'infection sont également relevés dans la population homosexuelle masculine, les utilisateurs de drogue en intraveineuse, et chez les individus transfusés avec du sang infecté par le VIH. On estime à 36 millions le nombre d'individus dans le monde vivant actuellement avec le VIH, et à environ 20 millions le nombre d'individus décédés

des suites d'une maladie liée au VIH [11]. L'infection par le VIH augmente d'environ 1000 fois le risque du sarcome de Kaposi, 100 fois celui du lymphome non hodgkinien, et de 10 fois celui de la maladie de Hodgkin [6] (Encadré : *Les tumeurs associées au VIH/SIDA*, p. 60). Une augmentation du risque de cancer de l'anus, du col utérin et de la conjonctive a également été observée. Dans tous ces cas, le VIH agit probablement comme agent immunosuppresseur (*Immuno-dépression*, p. 68), et son rôle est donc indirect, les agents étiologiques directs étant les autres virus du cancer [c'est-à-dire l'herpèsvirus humain N°8 (HVH-8), le VEB et le VPH] [5-7].

Le virus T-lymphotrope humain

L'infection par le virus T-lymphotrope humain (VTLH-1) survient par grappes au Japon, en Afrique, dans les Caraïbes, en Colombie et en Mélanésie [6]. Près de 20 millions de personnes dans le monde pourraient être infectées par ce virus. La transmission du virus se ferait de la mère à

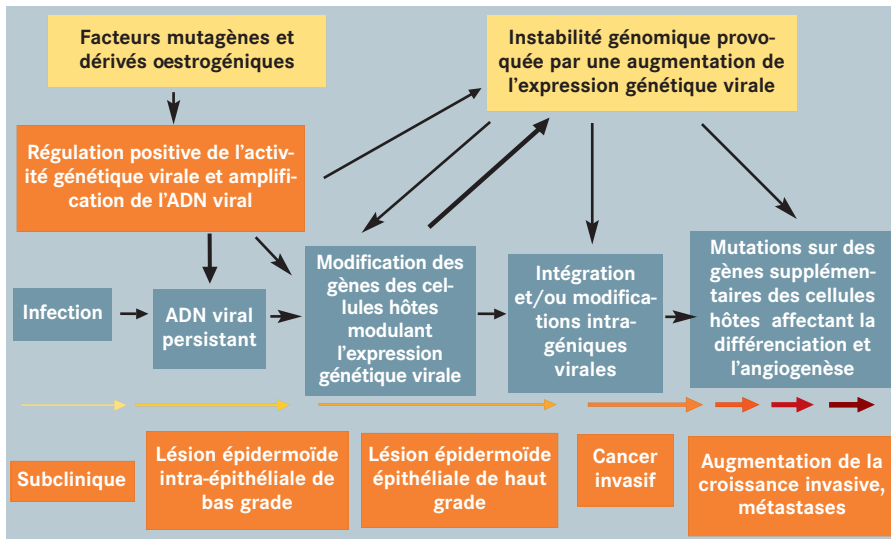


Fig. 2.43 Proposition du mécanisme pathogène par lequel l'infection par le virus du papillome humain provoque le cancer du col utérin.

l'enfant (principalement lors de l'allaitement après six mois), via une transmission sexuelle et suite à une transfusion de produits sanguins, ainsi que lors de la prise de drogues par voie intraveineuse. Une forte corrélation géographique laisse penser que le VTLH-1 est le principal facteur étiologique de la leucémie/lymphome T de l'adulte. Cette pathologie survient presque exclusivement dans les zones d'endémie du VTLH-1. Des données de laboratoire concordantes montrent également que le virus est intégré de façon clonale dans les cellules tumorales. Une association avec les tumeurs du col utérin, du vagin et du foie a été rapportée, mais les conséquences d'un facteur parasite ou d'un biais ne peuvent cependant être exclues [6].

L'herpèsvirus humain N°8

L'infection par le HVH-8 semble être répandue en Afrique et dans des pays du Bassin méditerranéen, mais rare ailleurs. L'ADN du HVH-8 est détecté dans 90% des sarcomes de Kaposi, et rarement chez les patients des groupes témoins. Les taux de séropositivité sont également supérieurs dans les groupes de malades par rapport aux groupes témoins, avec des risques relatifs supérieurs à 10 dans la plupart des études. De même, les données associant le HVH-8 au sarcome de Kaposi sont

solides [9]. Certaines maladies lymphoprolifératives comme le lymphome avec effusion primaire et la maladie de Castleman ont aussi été associées au HVH-8, mais les indications restent très limitées [7].

Helicobacter pylori

L'infection par *Helicobacter pylori* est une des infections bactériennes les plus répandues au monde. Dans les pays en développement, la prévalence de *H. pylori* chez l'adulte atteint 80 à 90 %, contre 50 % dans les pays développés. *H. pylori* est la principale cause de gastrite et d'ulcère peptique ; l'infection peut être à vie si elle n'est pas traitée par des antibiotiques [12]. La relation entre cancer gastrique et *H. pylori* est difficile à déterminer en raison de la très forte prévalence de cette bactérie dans la plupart des populations où le cancer est endémique, et de la très faible charge bactérienne habituellement détectée chez les patients atteints de cancer gastrique. Il est clair que *H. pylori* joue un rôle dans le cancer gastrique, mais d'autres facteurs annexes (comme le régime alimentaire) y contribuent également (*Cancer de l'estomac*, p. 196).

Les parasites

Deux douves du foie, *Opisthorchis viverrini* et *Clonorchis sinensis*, ont été associées



Fig. 2.44 Traitement des échantillons pour des tests de recherche du VPH dans le cadre d'une étude sur la prévalence du VPH en Thaïlande.



Fig. 2.45 La structure de la bactérie *Helicobacter pylori* révélée par microscope électronique à balayage.

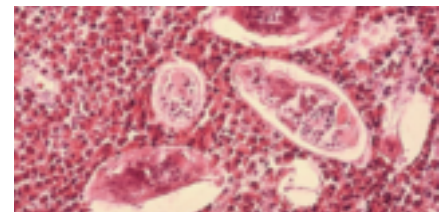


Fig. 2.46 L'infection chronique de la vessie par *Schistosoma haematobium* provoque une réaction inflammatoire avec des infiltrats à éosinophiles denses, susceptibles d'entraîner le développement d'un carcinome épidermoïde

au cholangiocarcinome dans certaines régions d'Asie (*Cancer du foie*, p. 205). L'infestation par ces douves s'effectue lors de la consommation de poisson d'eau douce cru ou insuffisamment cuit contenant la forme infectieuse de la douve; celle-ci arrive à maturité et pond des œufs dans les étroits canaux intra-hépatiques [4]. Les données suggérant que *O. viverrini*, parasite essentiellement prévalent en Thaïlande, joue un rôle étiologique dans le cancer sont plus fortes que celles qui concernent *C. sinensis*. L'incidence du cholangiocarcinome dans les régions où ces douves du foie ne sont pas endémiques est très faible. Les schistosomes sont des trématodes. La forme cercariale de ces vers infeste

l'homme en pénétrant sous la peau. Les vers arrivent à maturité et pondent des œufs dans la vessie ou l'intestin de leur hôte, provoquant les symptômes d'une maladie connue sous le nom de bilharziose ou schistosomiase. L'infestation par *Schistosoma haematobium* est prévalente en Afrique et au Moyen-Orient, et est identifiée comme une cause du cancer de la vessie. L'infestation par *Schistosoma japonicum* est prévalente au Japon et en Chine, et elle est associée aux cancers du foie, de l'estomac et au cancer colorectal, bien que les indications soient faibles et inégales [4].

Mécanismes de la cancérogénicité

Deux principaux mécanismes pathogènes ont été évoqués concernant les agents

infectieux associés au cancer [13]. Le premier est un effet direct, lorsque les agents agissent directement sur les cellules qui seront finalement transformées. Le cancer du col dû au VPH est le meilleur exemple de cet effet 'direct' chez l'homme. L'oncoprotéine E5 exprimée par les types de VPH à haut risque peut jouer un rôle dans la stimulation de la croissance précoce de cellules infectées, alors que les oncoprotéines E6 et E7 interfèrent avec les fonctions de régulateurs cellulaires négatifs, dont le p53 et le pRb (*Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur*, p. 97). L'intégration du génome viral, la dérégulation de l'expression oncogène et d'autres cofacteurs peuvent tous contribuer à la progression maligne (Fig. 2.43).

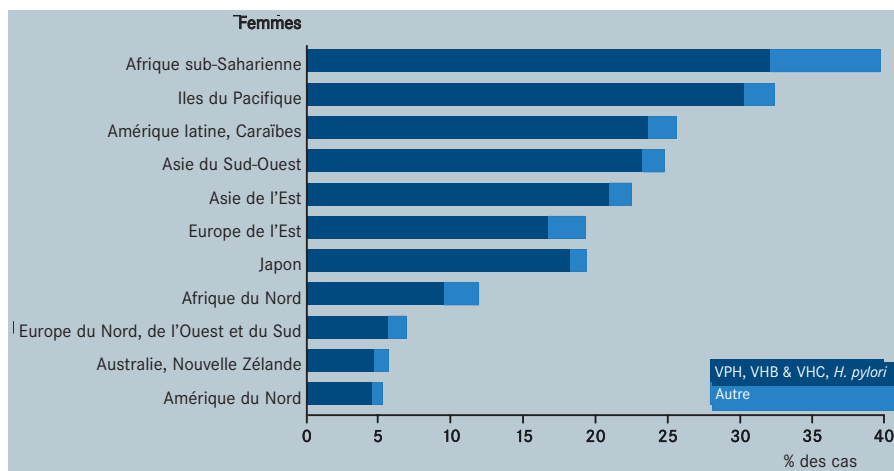


Fig. 2.47 Fardeau du cancer dû aux agents infectieux chez les femmes

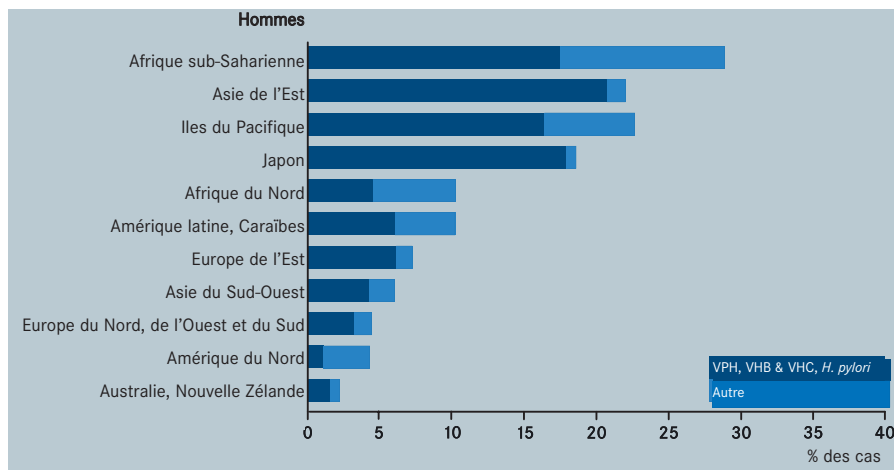


Fig. 2.48 Fardeau du cancer dû aux agents infectieux chez les hommes

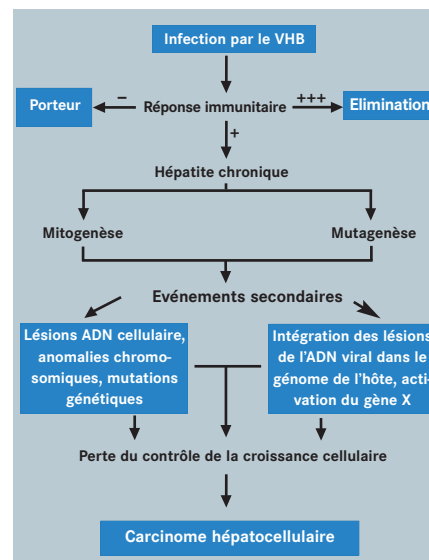


Fig. 2.49 Virus de l'hépatite B et hypothèse de la lésion chronique. Une réponse immunitaire forte au virus de l'hépatite B (+++) entraîne une élimination du virus, alors que l'absence de réponse immunitaire (-) mène au statut de porteur 'sain', et qu'une réponse immunitaire intermédiaire (+) produit une hépatite chronique qui, via un processus multi-étapes, est susceptible d'aboutir à un carcinome hépatocellulaire.

Quelques autres virus sont directement liés au cancer chez l'homme, dont le VEB, le VTLH-1 et le HVH-8. Le VEB infecte les lymphocytes B, et l'expression de la protéine virale induirait ce qui serait autrement l'activation des lymphocytes par les antigènes. Les protéines virales associées à l'immortalisation régulent la maintenance de l'ADN épisomique et l'expression des gènes viraux, tout en menant la prolifération cellulaire et en bloquant l'apoptose. La protéine EBNA-2 jouerait un rôle crucial dans la transformation et l'immortalisation des cellules infectées. L'infestation paludique peut être un cofacteur dans la progression du lymphome de Burkitt. Le virus VTLH-1 est capable d'immortaliser *in vitro* les lymphocytes T humains. Au centre de cette propriété se trouve la protéine Tax du virus VTLH-1 qui, en interférant avec plusieurs classes de facteurs de transcription, active l'expression de certains gènes cellulaires impliqués dans le contrôle de la prolifération cellulaire. Le virus HVH-8 est le virus responsable de la formation de tumeurs découvert

LES TUMEURS ASSOCIEES AU VIH/SIDA

Environ 30 à 40% des patients infectés par le VIH sont susceptibles de développer des affections malignes.

Le sarcome de Kaposi est l'affection maligne la plus fréquente chez les patients infectés par le VIH. Aucun traitement ne s'étant révélé curatif, les objectifs des traitements actuels restent à la fois la délivrance d'un traitement approprié et le maintien d'un contrôle adéquat du VIH et des autres infections. Plusieurs études ont montré les bénéfices d'un traitement anti-rétroviral hautement actif (HAART) sur les lésions du sarcome de Kaposi. Le traitement HAART peut constituer une alternative utile à la fois aux modificateurs de la réponse immunitaire lors des étapes les moins agressives de la maladie, et aux médicaments cytotoxiques systémiques administrés pour le traitement d'entretien à long terme du stade avancé du sarcome de Kaposi (Tavio M et coll., *Ann Oncol*, 9: 923, 1998; Tirelli U and Bernardi D, *Eur J Cancer*, 37: 1320-24, 2001). Les anthracyclines liposomales sont considérées comme le traitement standard pour les patients souffrant des stades avancés d'un sarcome de Kaposi lié au SIDA. L'utilisation concomitante du traitement HAART et des facteurs de croissance hématologiques est nécessaire en vue de réduire les infections opportunistes et la myélotoxicité.

Le lymphome non hodgkinien est environ deux cents fois plus fréquent chez les patients infectés par le VIH que chez les personnes non infectées. Une caractéristique du lymphome non hodgkinien lié au SIDA est l'étendue de la maladie lors de la présentation initiale et la fréquence des symptômes B systémiques (symptômes généraux tels que sueurs nocturnes, perte de poids, fluctuations de température). La controverse est toujours active pour déterminer si la chimiothérapie intensive ou conservatrice est appropriée. De fait, la faible réserve de la

moelle épinière et l'immunodéficience sous-jacente due au VIH rendent le contrôle du lymphome non hodgkinien très difficile. Les traitements chimiothérapeutiques intensifs peuvent être administrés à des patients de catégories à risques faibles ou intermédiaires, et les traitements de chimiothérapie conservatrice à des patients à risques faibles ou élevés (Spina M et coll., *Ann Oncol*, 10: 1271-1286, 1999). Le pronostic du lymphome non hodgkinien lié au SIDA est très réservé.

La maladie de Hodgkin entraîne chez les patients atteints du SIDA un risque relatif bien plus faible que celui consécutif au lymphome non hodgkinien, mais les sous-types histologiques tendent à être ceux dont le pronostic est réservé, et le taux de réponse reste chez ces patients plus faible que celui de la population générale. L'issue peut être améliorée par une combinaison optimale d'anti-néoplasiques et du traitement HAART pour améliorer le contrôle de l'infection au VIH sous-jacente. L'inclusion de facteurs de croissance peut permettre l'utilisation de doses de médicaments plus élevées (Vaccher et coll., *Eur J Cancer*, 37: 1306-15, 2001).

La néoplasie cervicale intra-épithéliale (NCI) est de plus en plus diagnostiquée de manière croissante chez les femmes infectées par le VIH. Le cancer invasif du col est actuellement considéré comme une condition déterminante du SIDA. En effet, chez les femmes infectées par le VIH, la CIN est associée à une histologie de haut-grade, et à une maladie plus étendue et/ou multifocale, disséminée dans tout l'appareil génital inférieur (Mendelblatt JS et coll., *AIDS*, 6: 173-178, 1992; Robinson W 3rd, *Semin Oncol*, 27: 463-470, 2000). Les recommandations thérapeutiques sont les mêmes que pour les femmes non infectées par le VIH, car la majorité des femmes infectées par le VIH décéderont d'un cancer du col plutôt que d'une autre pathologie liée au SIDA.

Le cancer des testicules semble plus fréquent chez les homosexuels séropositifs au VIH, mais le risque n'est pas directement lié au

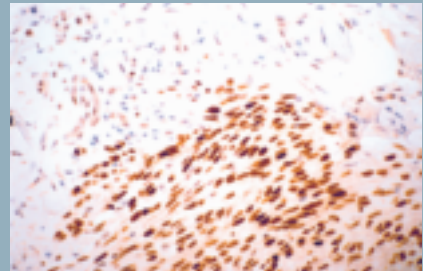


Fig. 2.51 Sarcome de Kaposi cutané chez un patient atteint du SIDA. La biopsie (dessous) révèle par immunohistochimie (teinte brune) la présence de l'herpèsvirus humain 8 (HVH-8) dans les noyaux des cellules tumorales. Les individus atteints sont uniformément co-infectés par le VIH et le HVH-8.

niveau du déficit immunitaire. La chimiothérapie standard est proposée aux patients infectés par le VIH, car la majorité d'entre eux peuvent être guéris de leur tumeur et conserver une bonne qualité de vie (Bernardi D et coll., *J Clin Oncology*, 13, 2705-2711, 1995).

Leur espérance de vie augmentant, le spectre de cancers est susceptible d'augmenter chez les patients infectés par le VIH. Si l'on se base sur les avancées de la compréhension actuelle des dynamiques virales du VIH et sur la disponibilité de traitements anti-rétroviraux plus récents, le maintien du traitement HAART avec une prophylaxie des infections opportunistes chez les patients traités par chimiothérapie peut améliorer l'issue du traitement de façon significative.

le plus récemment, et son rôle dans la pathogenèse est encore mal compris [7,13]. Le second mécanisme, indirect, est le mode d'action de certains virus (VHB, VHC et VIH), bactéries (*H. pylori*) et parasites. Ces agents entraînent un cancer en

provoquant une inflammation chronique et/ou la production de composants mutagènes. Les virus de l'hépatite sont par exemple incapables d'immortaliser les cellules humaines *in vitro*, mais une infection peut entraîner un cancer via l'induc-

tion d'une lésion hépatique chronique puis d'une hépatite (Fig. 2.49). L'hépatite chronique causée par une réponse immunitaire intermédiaire à une infection par le VHB se caractérise par une nécrose cellulaire hépatique chronique, qui stimule une

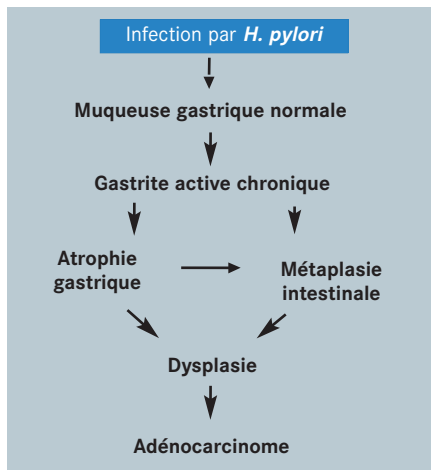


Fig. 2.50 Proposition de l'histoire naturelle du développement du cancer de l'estomac, processus progressif associé à une atrophie et une métaplasie intestinale avec diminution de l'acidité.

réponse régénérative soutenue. Le composant inflammatoire comprend des macrophages activés, source importante de radicaux libres. La collaboration de ces stimuli mitogènes et mutagènes a le pouvoir d'entraîner des lésions cellulaires et virales de l'ADN, des anomalies chromosomiques et des mutations génétiques qui vont dérégler le contrôle de la croissance cellulaire en un processus à plusieurs étapes, aboutissant finalement à un carcinome hépatocellulaire.

Un processus à long terme, souvent sur plusieurs dizaines d'années, précède

l'émergence de la plupart des cancers gastriques. *H. pylori* est la cause la plus fréquente de gastrite chronique. La gastrite et l'atrophie altèrent la sécrétion d'acide gastrique, en augmentant le pH gastrique, en modifiant la flore gastrique et en permettant aux bactéries anaérobies de coloniser l'estomac. Ces bactéries produisent des enzymes réductases actives transformant le nitrate alimentaire en nitrite, une molécule active capable de réagir avec les amines, les amides et l'urée pour produire des composés *N*-nitrosés. *H. pylori* agit comme un pathogène gastrique et de ce fait provoque indirectement une issue cancérogène impliquant des produits bactériens solubles et la réponse inflammatoire générée par l'infection (Fig. 2.50).

L'infection par la douve du foie *O. viverrini* entraîne aux premiers stades un œdème, une desquamation et des réponses inflammatoires aiguës des voies biliaires. Les voies biliaires de porteurs chroniques peuvent montrer une métaplasie et une hyperplasie adénomateuse, évoluant dans certains cas vers un cholangiocarcinome [4]. De tels agents indirects peuvent aussi entraîner une immunodépression et la réactivation de virus oncogènes latents. De fait, plusieurs cancers provoqués par des virus surviennent uniquement en cas d'immunodépression sévère (*Immuno-dépression*, p. 68) [6].

Part du fardeau mondial du cancer imputée aux agents infectieux

Des estimations récentes établissent que, sur approximativement 9 millions de nouveaux cas de cancer apparus en 1995, au moins 1,6 million de cas (soit 18%) peuvent être attribués aux agents infectieux décrits plus haut (Tableau 2.18) [2]. La proportion de cancers imputables aux agents infectieux est plus élevée dans les pays en développement (23%) que dans les pays développés (9%). Cette proportion est la plus importante chez les femmes d'Afrique centrale, de l'Est et de l'Ouest, où 40% des cancers sont associés à des infections chroniques, suivies par les femmes d'Amérique du Sud et d'Asie, pour lesquelles la proportion tourne autour de 25% (Fig. 2.47). Un tableau similaire est observé chez les hommes, avec des proportions attribuables plus faibles cependant (Fig. 2.48).

Le fait qu'environ un quart de tous les cancers survenant dans les pays en développement puisse être attribué à des agents infectieux est porteur d'espoir dans les domaines de la prévention et du traitement. Ceci est particulièrement vrai pour les cancers du col utérin, de l'estomac et du foie (Chapitre 4), très répandus dans les pays en développement, où ils représentent 91% des cancers associés à des agents infectieux.

REFERENCES

1. Rous P (1911) Transmission of malignant new growth by means of a cell-free filtrate. *J Am Med Assoc*, 56: 198.
2. Pisani P, Parkin DM, Muñoz N, Ferlay J (1997) Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6: 387-400.
3. IARC (1994) *Hepatitis Viruses (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 59)*, Lyon, IARC Press.
4. IARC (1994) *Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter Pylori (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 61)*, Lyon, IARC
5. IARC (1995) *Human Papillomaviruses (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 64)*, Lyon, IARC Press.

SITES INTERNET

National Center for Infectious Diseases (USA CDC): <http://www.cdc.gov/ncidod/index.htm>

6. IARC (1996) *Human Immunodeficiency Viruses and Human T-Cell Lymphotropic Viruses (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 67)*, Lyon, IARC Press.
7. IARC (1997) *Epstein-Barr Virus and Kaposi's Sarcoma Herpesvirus/Human Herpesvirus 8 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 70)*, Lyon, IARC Press.
8. Muñoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Tafur L, Izarzugaza I, Gili M, Viladiu P, Navarro C, Martos C, Ascunce N (1992) The causal link between human papillomavirus and invasive cervical cancer: a population-based case-control study in Colombia and Spain. *Int J Cancer*, 52: 743-749.
9. Rolon PA, Smith JS, Muñoz N, Klug SJ, Herrero R, Bosch

X, Llamas F, Meijer CJ, Walboomers JM (2000) Human papillomavirus infection and invasive cervical cancer in Paraguay. *Int J Cancer*, 85: 486-491.

10. Walboomers JM, Jacobs MV, Manos MM, Bosch FX, Kummer JA, Shah KV, Snijders PJ, Peto J, Meijer CJ, Muñoz N (1999) Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol*, 189: 12-19.

11. Piot P, Bartos M, Ghys PD, Walker N, Schwartlander B (2001) The global impact of HIV/AIDS. *Nature*, 410: 968-973.

12. Chey WD (1999) *Helicobacter pylori*. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2: 171-182.

13. Zur Hausen H (1999) Viruses in human cancers. *Eur J Cancer*, 35: 1174-1181.

OMS, information sur les maladies infectieuses: http://www.who.int/health_topics/infectious_diseases/fr

ALIMENTATION ET NUTRITION

RESUME

- > Près de 30% des cancers humains sont probablement liés à l'alimentation et à la nutrition.
- > Un apport excessif de sel entraîne une hypertension artérielle et un risque élevé de cancer de l'estomac. Grâce aux méthodes modernes de conservation alimentaire, l'incidence du cancer de l'estomac diminue dans le monde.
- > Le régime alimentaire de type occidental (nourriture hautement calorique riche en graisses et protéines animales), souvent combiné à un mode de vie sédentaire et donc à un déséquilibre énergétique, augmente le risque de cancer du côlon, du sein, de la prostate et de l'endomètre, entre autres.
- > L'activité physique, la surveillance du poids pour éviter l'obésité et un apport quotidien fréquent de fruits et légumes frais réduisent le risque de cancer de la cavité buccale, du poumon, du col utérin, entre autres.

L'incidence de la majorité des cancers varie dans le monde, et les cancers du sein, du côlon-rectum, de la prostate, de l'endomètre, de l'ovaire et du poumon sont généralement beaucoup plus fréquents dans les pays développés. Ces cancers représentent un fardeau considérable pour les pays d'Europe, d'Amérique du Nord et en Australie. Ils sont beaucoup moins fréquents dans les pays en développement d'Afrique et d'Asie. A l'inverse, certains cancers du système digestif, dont ceux de l'estomac et du foie, sont plus fréquents dans les pays en développement de l'Amérique centrale et du Sud, de l'Asie et de l'Afrique qu'ils ne le sont dans les pays développés. Ces observations, faites il y a plus de 30 ans lors de la publication des premières données fiables sur l'incidence du cancer à partir des registres du cancer dans la

population [1,2], sont toujours fondamentalement valables. Elles constituent un des arguments de base pour l'hypothèse selon laquelle les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans l'étiologie du cancer. Un facteur environnemental principal, l'alimentation, est aujourd'hui reconnu comme l'un des déterminants les plus importants de l'incidence du cancer. De nombreuses études épidémiologiques, en particuliers des études cas-témoins et plus récemment sur des cohortes importantes, ont étudié ces 20 dernières années le rôle de l'alimentation par rapport au risque de différents types de cancers.

Les fruits et légumes

Le résultat le plus déterminant sur l'alimentation en tant que déterminant du risque de cancer est l'association entre la consommation de fruits et légumes et la réduction du risque de plusieurs cancers. La consommation de fruits et légumes est ainsi associée à une réduction du risque de cancer du pharynx, du larynx, du

poumon, de l'œsophage, de l'estomac et du col utérin, alors que les légumes seuls, sans les fruits, semblent constituer une protection contre les cancers du côlon et du rectum. Plus de 250 études épidémiologiques (cas-témoins, de cohortes ou corrélations écologiques) ont été menées ces 30 dernières années afin d'étudier la relation entre la consommation de fruits et légumes et le risque de cancer. Environ 80 % de ces études ont trouvé un effet protecteur significatif d'une consommation globale de fruits et/ou légumes, ou au moins de certains types de fruits et légumes [3]. Les résultats préliminaires de la grande étude EPIC confirment ces résultats en suggérant par exemple qu'une consommation journalière de 500 grammes de fruits et légumes peut diminuer l'incidence des cancers du système digestif de près de 25 % [4].

Les fruits et légumes ne constituent pas une source majeure de protéines, de graisses, de glucides et donc d'énergie, mais ils contribuent à un apport important en fibres, plusieurs types de vitamines,



Fig. 2.52 Questionnaire alimentaire utilisé pour l'évaluation de la quantité des différents types d'aliments consommés par les participants à une étude sur la nutrition.

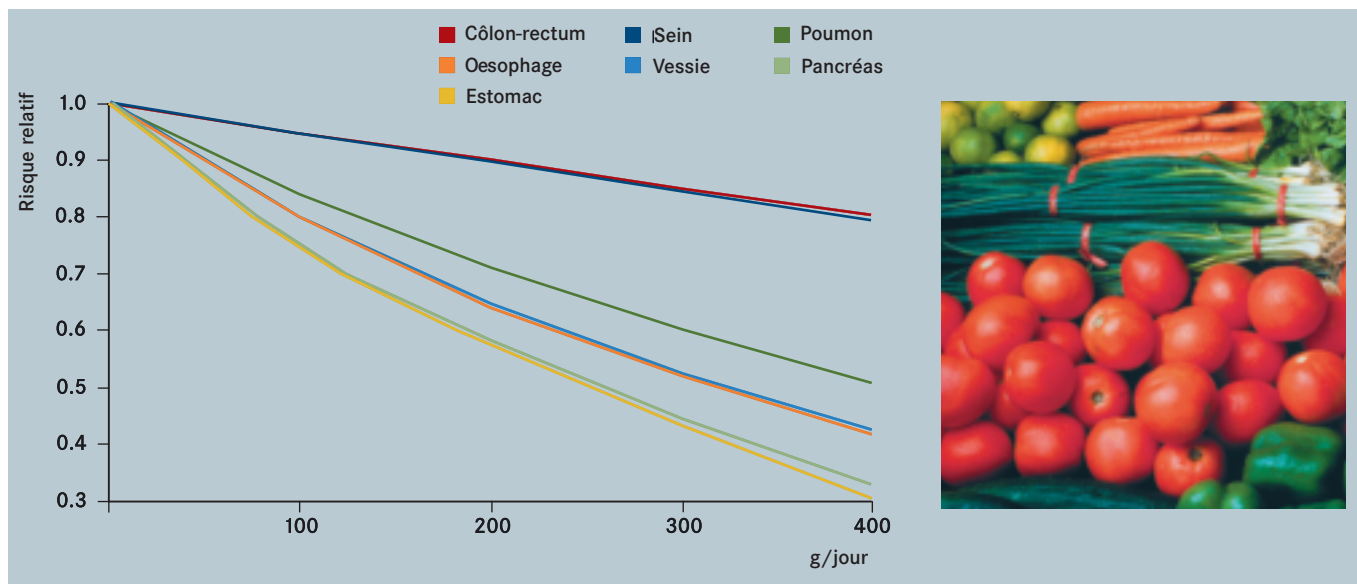


Fig. 2.53 La consommation de fruits est associée à une réduction du risque de cancer (selon le résultat de méta-analyses). Les résultats sont sensiblement identiques pour la consommation de légumes.

minéraux et autres composés biologiquement actifs. Les hypothèses actuelles sur les mécanismes par lesquels les fruits et légumes peuvent exercer une protection contre le cancer évoquent l'interaction de micro-constituants avec les processus du métabolisme cancérogène, de la protection de l'intégrité de l'ADN et de la communication intercellulaire. De tels mécanismes ont été étudiés de manière intensive dans des systèmes expérimentaux.

Le sel et les salaisons

La consommation de sel ajouté à la nourriture et les aliments conservés par le sel ont fait l'objet de recherches principalement en relation avec les cancers de l'estomac, du côlon-rectum, et du rhinopharynx. Plusieurs études menées en Europe, en Amérique du Sud et dans l'Est de l'Asie ont rapporté une augmentation du risque relatif du cancer de l'estomac en relation avec la consommation de sel et de salaisons, en particulier dans les populations à forte incidence de cancers de l'estomac et ayant un apport de sel important (Fig. 2.54). Les nourritures salées, fumées, conservées dans la saumure, et conservées en général (riches en sel, nitrite et composés *N*-nitrosés préformés)

sont associées à une augmentation du risque de cancer gastrique. De tels apports élevés en sel, conjugués à une infection par *Helicobacter pylori*, peuvent contribuer au développement de la gastrite atrophique, et ainsi du cancer gastrique. La réfrigération ménagère et la réduction de la consommation de sel ont probablement contribué à la baisse observée de l'incidence de cancer de l'estomac dans les pays développés au cours du 20^{ème} siècle [5]. La consommation de poisson salé à la chinoise est tout particulièrement associée à une augmentation du risque de cancer rhinopharyngé en Asie du Sud-Est [6], alors que le poisson salé à l'européenne (comme les anchois ou le saumon) n'est associé à aucune augmentation du risque de cancer. Plusieurs mécanismes biologiques sont proposés pour expliquer l'association entre le poisson salé à la chinoise et le cancer du rhinopharynx, dont la fermentation partielle et la formation de nitrosamines. La relation entre la nourriture salée et conservée par le sel et le cancer du côlon-rectum semble être de nature différente. Elle est tout d'abord observée principalement dans les populations occidentales, et elle implique ensuite principalement des aliments tels que le



jambon cuit et cru, plusieurs types de salami, la charcuterie à l'européenne, le bacon et autres salaisons à base de porc (voir section suivante).

La viande

Des études épidémiologiques sur la consommation de viande et le risque de cancer soutiennent l'existence d'une association spécifique avec le risque de cancer colorectal (Fig. 2.57, 2.58). Cette association semble cependant avoir été vérifiée de manière plus constante pour la consommation de viande rouge (bœuf, agneau et porc) et la viande transformée (jambon, salami, bacon et autre charcuterie) pour lesquelles la consommation de 80 grammes par jour peut augmenter le risque de cancer colorectal de 25 % et 67 % respectivement [7].

Plusieurs mécanismes biologiques ont été étudiés pour expliquer les conséquences possibles de la consommation de viande sur la cancérogenèse colorectale. Ils comprennent l'influence de la consommation de viande et/ou de graisses sur la production et le métabolisme de sels biliaires et acides biliaires par la flore intestinale [8]. D'autres hypothèses concernent l'effet cancérogène potentiel de certains

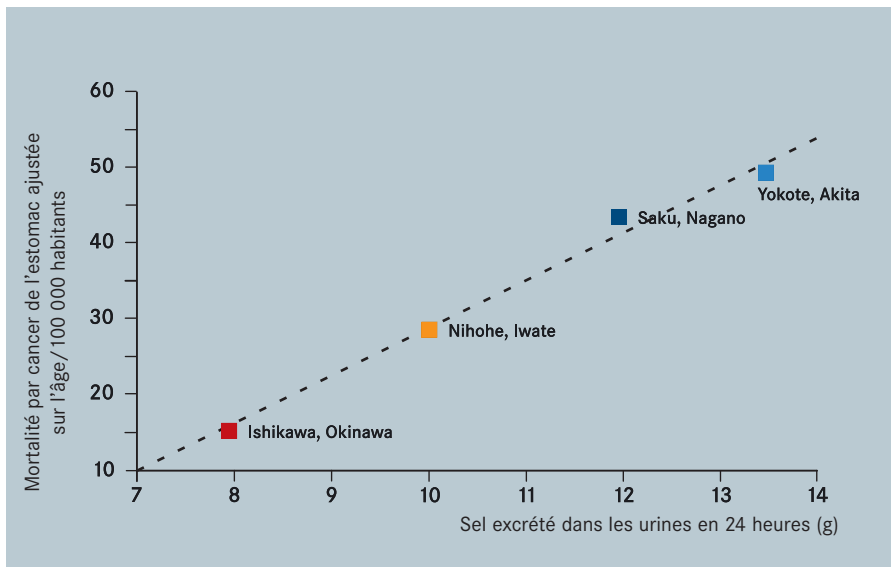


Fig. 2.54 Le taux de mortalité par cancer gastrique ajusté sur l'âge augmente parallèlement à la consommation de sel, comme le montrent les mesures de l'excrétion urinaire de sodium en 24 heures effectuées dans certaines régions du Japon.

S. Tsugane et al. (1991) *Cancer Causes Control*, 2:165-8.

composants qui peuvent se former dans la viande lors de la cuisson, tels que les amines hétérocycliques [9] et des hydrocarbures aromatiques polycycliques, ou suite à la transformation de viande conservée (nitrates et nitrites) ou du métabolisme endointestinal (divers composants *N*-nitrosés) (*Les contaminants alimentaires*, p. 43).

Protides, glucides et lipides

Les résultats des études épidémiologiques sur les macro-nutriments (par exemple, la part des protéines dans l'alimentation totale) sont jusqu'à maintenant beaucoup moins concordants dans l'établissement d'un risque de cancer que les résultats relatifs aux aliments. Aucun modèle de risques n'a clairement émergé pour la consommation de protéines. Certaines études sur le cancer de l'œsophage dans les populations à forte consommation d'alcool ont trouvé un effet protecteur des protéines animales (et de la viande), alors que d'autres études sur le cancer du côlon-rectum ont trouvé un risque accru lié aux protéines animales (et à la viande).

Les résultats sur les glucides sont difficiles à interpréter en raison des

différences dans la manière dont les différents tableaux de composition alimentaire subdivisent les glucides totaux en sous-fractions possédant des effets physiologiques et métaboliques très différents, et pouvant affecter la cancérogénèse de façon contraire. Le seul modèle qui semble émerger jusqu'à présent est que la consommation de sucres simples (mono- et disaccharides) peut être associée à une augmentation du risque de cancer colorectal, alors que la consommation de polysaccharides complexes, de polysaccharides sans amidon et/ou de fibres (englobant partiellement des catégories basées sur des définitions physiologiques et chimiques différentes) est associée à un risque de cancer moins élevé. D'autres résultats moins cohérents suggèrent qu'un régime alimentaire excessivement riche en aliments amidonnés (principalement les haricots, aliments farineux ou sucres simples) mais également pauvres en fruits et légumes, peut être associé à un risque accru de cancer gastrique.

L'hypothèse selon laquelle un apport élevé en graisses est un facteur de risque de cancer majeur dans le régime alimentaire



Fig. 2.55 La consommation de poisson salé (comme cette morue salée) est associée à une augmentation du risque de cancer de l'estomac.

occidental est au centre de la plupart des études épidémiologiques et de laboratoire. Les résultats sont cependant loin d'être clairs et définitifs. L'association positive au risque de cancer du sein suggérée par des études de corrélation internationales, et soutenue par la majorité des études cas-témoins n'a pas été retrouvée dans la majorité des études de cohorte prospectives menées jusqu'à présent. Très peu d'études ont étudié l'effet de l'équilibre entre différents types de graisses, contenant spécifiquement des acides gras saturés, mono-insaturés et poly-insaturés, sur le risque de cancer chez l'homme. Le seul résultat modérément cohérent



Fig. 2.56 Sachet de saccharose portant un avertissement sur sa responsabilité éventuelle dans le développement d'un cancer.

semble être l'association positive entre la consommation de graisses d'origines animales (excepté le poisson) et le risque de cancer colorectal. L'huile d'olive est de plus associée dans le cadre d'un régime alimentaire traditionnel méditerranéen à un risque de cancer moins élevé [10].

Les additifs alimentaires

Les additifs alimentaires sont des produits chimiques ajoutés aux aliments à des fins de conservation ou pour en augmenter le goût, la texture ou l'aspect. Des données toxicologiques très incomplètes sont disponibles pour la plupart des additifs, bien que l'activité cancérigène ou mutagène de certains ait été testée. Dans certains analyses menées *in vitro*, certains additifs comme les phénols alimentaires se révèlent à la fois mutagènes et antimutagènes [11]. Certains produits chimiques étaient dans le passé employés comme additifs alimentaires avant que l'on ne découvre leur cancérigénicité chez l'animal, comme l'agent colorant 'jaune de beurre' (*para*-diméthylaminoazobenzène) et, au Japon, le conservateur AF2 [(*furyl*-2)-2-(*nitro*-5-*furyl*-2)-3 acrylamide]. La saccharine et ses sels ont été utilisés comme édulcorant pendant pratiquement un siècle. Bien que certains dosages biologiques chez l'animal aient révélé une augmentation de l'incidence des

cancers de la vessie, les indications de cancérigénicité de la saccharine demeurent insuffisantes chez l'homme [12]. La proportion de cancers liés à l'alimentation qui seraient attribués aux additifs alimentaires est très faible [13].

Les micronutriments

La recherche sur les vitamines et le cancer chez l'homme s'est concentrée principalement sur les caroténoïdes, la vitamine A (rétinol), la vitamine E, la vitamine C et certaines vitamines du groupe B (acide folique, B₆). La base biologique de l'intérêt pour ces vitamines est leur implication dans l'un des deux mécanismes métaboliques communément appelés effet antioxydant (caroténoïdes, vitamines C et E) et apport de méthyle (acide folique, B₆) (*Chimioprévention*, p. 153).

Des études cas-témoins basées sur des questionnaires alimentaires et plusieurs petites études prospectives de cohortes basées sur des mesures sanguines ont montré de façon tout à fait concordante que les individus ayant de faibles niveaux de caroténoïdes ont un risque accru de cancer du poumon. Des effets protecteurs plus faibles et moins concordants des caroténoïdes ont également été rapportés pour les cancers de l'œsophage, de l'estomac, du côlon-rectum, du sein et du col utérin. Un faible apport alimentaire en

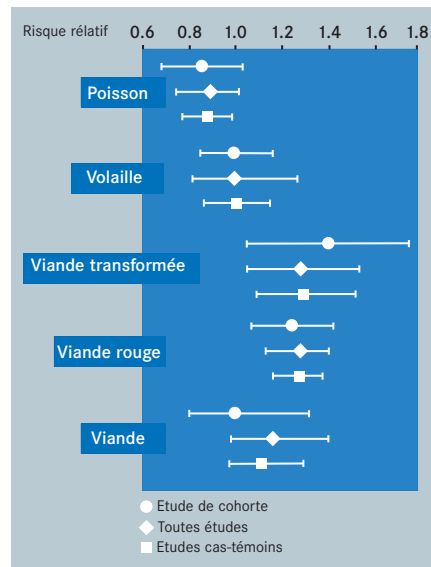


Fig. 2.57 Influence de la consommation de poisson et de différents types de viandes sur le risque relatif de développement d'un cancer colorectal.

vitamine C se trouve associé à un risque accru de cancers de l'estomac, de la bouche et du pharynx, et de façon moins constante, de cancers du poumon, du pancréas et du col utérin. Bien que les résultats concernant les rapports entre la vitamine E et le cancer soient moins décisifs et cohérents que ceux portant sur les caroténoïdes et la vitamine C,

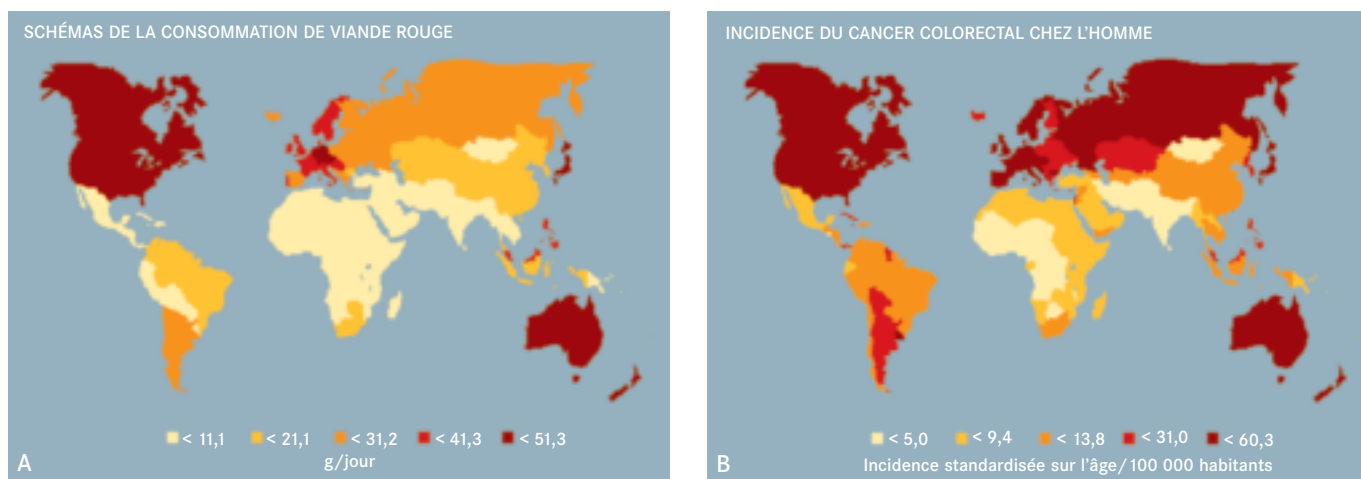


Fig. 2.58 Niveaux mondiaux de (A) la consommation de viande rouge (bœuf, agneau et porc) et relation avec (B) l'incidence du cancer colorectal. La base biologique de la corrélation entre ces deux variables est complexe et encore mal comprise.

SURPOIDS, OBESITE ET ACTIVITE PHYSIQUE

L'indice de masse corporelle (IMC) est la mesure la plus utile de la masse corporelle. On le calcule en divisant le poids corporel exprimé en kilogrammes par le carré de la taille exprimé en mètres carrés. Les valeurs normales vont de 18,5 à 25 ; le surpoids correspond à un IMC >25, et l'obésité à une valeur supérieur à 30. Dans de nombreux pays développés, près de la moitié de la population adulte peut être en surpoids et plus de 25% obèse. Des études épidémiologiques ont montré qu'un excès de masse corporelle est associé à un risque de cancer accru.

C'est avec le cancer de l'endomètre qu'on observe l'association la plus importante et la plus concordante entre masse corporelle et cancer : le risque est 2 à 6 fois plus élevé chez les femmes obèses par rapport aux femmes minces, à la fois avant et après la ménopause. Une des explications biologiques de cette association est la richesse du tissu adipeux en aromatasase, qui transforme l'androstène-dione en œstrone, augmentant ainsi la stimulation œstrogénique de la muqueuse endométriale. Plusieurs études ont observé les marqueurs de la distribution

adipeuse tels que le ratio taille-hanche ou le ratio des plis cutanés sous-scapulaires, par rapport au risque de cancer de l'endomètre. Certaines études ont observé un risque accru pour les marqueurs de l'obésité abdominale ou androïde (ratio taille-hanche ou ratio des plis cutanés sous-scapulaires élevé) après ajustement sur l'IMC, mais d'autres études n'ont pas obtenu les mêmes conclusions.

Le rapport entre l'IMC et le cancer du sein est encore plus complexe. La majorité des études prospectives et cas-témoins ont observé qu'un indice élevé augmentait le risque de cancer du sein chez la femme ménopausée, alors qu'il le réduisait chez la femme non ménopausée. Une explication possible à cet apparent paradoxe pourrait être lié au fait que les cycles anovulatoires, et les cycles ovulatoires moins nombreux (déterminés par la grossesse et l'allaitement) sont généralement associés à un risque de cancer du sein plus faible. Après la ménopause, l'obésité peut jouer un rôle dans le cancer de l'endomètre en facilitant la production périphérique (par opposition à la production gonadique et adrénales) d'œstrogènes.

De plus en plus d'indications suggèrent que les facteurs métaboliques liés au régime alimentaire, au statut nutritionnel, à l'an-

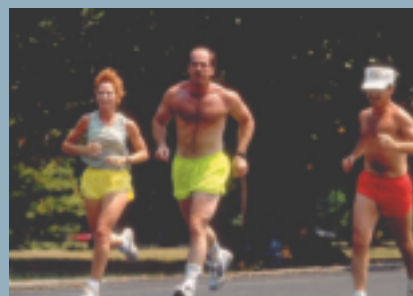


Fig. 2.59 Un exercice physique régulier semble être corrélé avec une diminution du risque de cancer.

thropométrie et à l'activité physique ont une influence sur le développement et la manifestation clinique de diverses formes de cancer (*Weight Control and Physical Activity, IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 6, 2001*). Des études épidémiologiques laissent penser que certains schémas alimentaires différents sont spécifiquement liés à un risque accru de types de cancers particuliers. Le régime alimentaire et le mode de vie occidentaux sont généralement associés à une forte incidence de cancer du côlon-rectum, du sein, de la prostate et de l'endomètre, mais à une incidence faible de cancers de l'estomac, de l'œsophage, du foie et du col utérin (voir *Facteurs génésiques et hormones, p. 77*).

plusieurs études laissent penser qu'un faible apport en vitamine E est lié à un risque accru de cancer du poumon, du col utérin et du côlon-rectum.

Les études portant sur les conséquences d'une supplémentation alimentaire en vitamines sur le risque de cancer ont obtenu des résultats variables (*Chimio-prévention, p. 153*). Deux grandes études, ATBC et CARET [14], ont observé des augmentations de l'incidence du cancer du poumon de 18 et 28% respectivement dans le groupe recevant du β -carotène (β -carotène plus vitamine A dans l'étude CARET). Dans l'étude ATBC, on a observé pour le groupe recevant un supplément en vitamine E une réduction de 34 % de

l'incidence de cancer de la prostate, mais les décès par accidents vasculaires cérébraux ont doublé et aucune baisse de la mortalité totale n'a été observée.

On s'intéresse de plus en plus à un éventuel effet préventif de l'acide folique ; certaines études prospectives ont montré que des apports alimentaires élevés et des niveaux sanguins plus élevés peuvent être associés à un risque réduit de cancer et de polypes adénomateux du côlon-rectum. Les folates et la vitamine B₆ sont impliqués dans la synthèse de la méthionine et de la choline en tant que donneurs de méthyle. Un déficit en acide folique mène à une accumulation d'homocystéine. Des taux élevés d'homocystéine ont

récemment été fortement associés au décès par infarctus du myocarde, à la mortalité totale et au risque de cancer du côlon [15].

Des études épidémiologiques menées dans des populations à forte incidence de cancers de l'œsophage en Chine ont montré que le déficit en zinc était courant dans ces populations. Des études expérimentales laissent également penser qu'un déficit en sélénium est susceptible d'accroître le risque de cancer [16]. Plusieurs études épidémiologiques ont examiné l'association entre le risque de cancer et le déficit de l'un de ces minéraux, avec des résultats très variables.

L'apport calorique et autres facteurs d'origine alimentaire

Les résultats d'expérimentations animales dans lesquelles la restriction alimentaire diminue le risque de cancers pour certaines localisations ne sont pas aisément extrapolables à l'homme. Alors que l'apport calorique peut être employé comme paramètre unique du régime alimentaire, l'apport calorique seul est une base insuffisante pour mener un large spectre d'études sur le risque de cancer. Ces études indiquent des interrelations entre l'apport calorique, la masse corporelle et l'activité physique. Ainsi, il est avancé qu'un apport hautement énergétique n'est pas en soi un facteur de risque de cancer, mais qu'un solde énergétique positif (l'équilibre énergétique étant la différence entre l'apport et la dépense calorique), entraînant une obésité, est un facteur de risque de cancer [17]. Les données accumulées, suggèrent que certains facteurs métaboliques liés au statut nutritionnel, comme l'obésité et l'activité physique, peuvent également jouer un rôle en augmentant le risque de certains cancers (Voir encadré : *Surpoids, obésité et activité physique*).

Plusieurs études prospectives sont récemment venues conforter l'hypothèse formulée voici plusieurs dizaines d'années à propos du rôle prédominant des taux d'hormones endogènes dans la détermination du risque de cancer du sein. Il est également proposé que le syndrome d'insulino-résistance soit sous-jacent dans la relation entre obésité et cancers hormono-dépendants. Des variations dans le schéma des œstrogènes, des androgènes, des facteurs de croissance comme l'insuline et leurs protéines de liaison, sont probablement déterminées à la fois par des facteurs environnementaux et liés au mode de vie, ainsi que par certaines caractéristiques génétiques héritées, comme le laissent

penser de récentes études sur le polymorphisme des gènes codant pour des enzymes régulant le métabolisme des hormones stéroïdes et des récepteurs hormonaux (*Facteurs génésiques et hormones*, p. 77).

De même, la relation entre le régime alimentaire et le cancer s'avère plus complexe que l'on ne pensait. La recherche basée sur une combinaison d'études de laboratoires et de projets épidémiologiques prospectifs de conception solide est susceptible d'apporter un éclairage nouveau sur le lien entre les facteurs d'origine nutritionnelle et le cancer [18]. D'ici là, les recommandations de santé publique devraient se concentrer sur les bénéfices que l'on peut attendre d'un régime alimentaire riche en fruits et légumes, du maintien d'un poids sain et d'un mode de vie physiquement actif.

REFERENCES

1. Doll R, Payne P, Waterhouse J, eds (1966) *Cancer Incidence in Five Continents - A Technical Report*, Berlin, Springer-Verlag.
2. Doll R, Muir C, Waterhouse J, eds (1970) *Cancer Incidence in Five Continents*, Berlin, Springer-Verlag.
3. WCRF/AICR (1997) *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*, World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research.
4. Bueno-de-Mesquita HB, Ferrari P, Riboli E on behalf of EPIC (2002) Plant foods and the risk of colorectal cancer in Europe: preliminary findings. In Riboli E, Lambert R, Eds. *Nutrition and Lifestyle: Opportunities for Cancer Prevention (IARC Scientific Publication No. 156)*, Lyon, IARCPress.
5. Palli D (2000) Epidemiology of gastric cancer: an evaluation of available evidence. *J Gastroenterol*, 35 Suppl 12: 84-89.
6. IARC (1993) *Some Naturally Occurring Substances: Food Items and Constituents, Heterocyclic Aromatic Amines and Mycotoxins (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 56)*, Lyon, IARCPress.
7. Norat T, Lukanova A, Ferrari P, Riboli E (2002) Meat consumption and colorectal cancer risk: dose response meta-analysis of epidemiological studies. *Int J Cancer*, 98: 241-256.
8. Reddy B, Engle A, Katsifis S, Simi B, Bartram HP, Perrino P, Mahan C (1989) Biochemical epidemiology of colon cancer: effect of types of dietary fiber on fecal mutagens, acid, and neutral sterols in healthy subjects. *Cancer Res*, 49: 4629-4635.
9. Layton DW, Bogen KT, Knize MG, Hatch FT, Johnson VM, Felton JS (1995) Cancer risk of heterocyclic amines in cooked foods: an analysis and implications for research. *Carcinogenesis*, 16: 39-52.
10. Trichopoulou A, Lagiou P, Kuper H, Trichopoulos D (2000) Cancer and Mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 9: 869-873.
11. Ferguson LR (1999) Natural and man-made mutagens and carcinogens in the human diet. *Mutat Res*, 443: 1-10.
12. IARC (1999) *Some Chemicals that Cause Tumours of the Kidney or Urinary Bladder in Rodents and Some Other Substances (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 73)*, Lyon, IARCPress.
13. Doll R, Peto R (1981) The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst*, 66: 1191-1308.
14. Goodman GE (2000) Prevention of lung cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*, 33: 187-197.
15. Choi SW, Mason JB (2000) Folate and carcinogenesis: an integrated scheme. *J Nutr*, 130: 129-132.
16. Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, Combs GF, Jr., Turnbull BW, Slate EH, Witherington R, Herlong JH, Janosko E, Carpenter D, Borosso C, Falk S, Rounder J (1998) Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol*, 81: 730-734.
17. Willett WC (2001) Diet and cancer: one view at the start of the millennium. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 10: 3-8.
18. Riboli E, Kaaks R (2000) Invited commentary: the challenge of multi-center cohort studies in the search for diet and cancer links. *Am J Epidemiol*, 151: 371-374.

SITE INTERNET

NCI Division of Cancer Prevention: Diet, food, nutrition: <http://www3.cancer.gov/prevention/lifestyle.html#diet>

IMMUNODEPRESSION

RESUME

- > Une dépression persistante du système immunitaire entraîne un risque de cancer accru.
- > Les médicaments utilisés pour prévenir les rejets d'organes transplantés entraînent une augmentation de l'incidence de lymphomes malins, dont la majorité contiennent le virus d'Epstein-Barr.
- > Les agents infectieux à l'origine d'une immunodépression grave, comme le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), sont associés à une incidence accrue de plusieurs tumeurs, dont le lymphome non hodgkinien et le sarcome de Kaposi.

L'immunodépression, temporaire ou permanente, se caractérise par une diminution de la capacité du système immunitaire à répondre efficacement aux antigènes étrangers.

Elle peut être causée par certains produits chimiques, par des médicaments, des rayonnements ionisants et par différentes infections virales et parasitaires. Ce phénomène est observé chez l'homme comme chez l'animal de laboratoire. L'immunodépression provoquée par une exposition aux rayons X ou tout autre rayonnement ionisant, est plus prononcée lorsque l'organisme tout entier, plutôt qu'une zone limitée, a été irradié. L'immunodépression induite par des substances chimiques ou un rayonnement est liée à la dose, l'intensité et la durée de l'effet augmentant parallèlement à la dose ou à l'exposition continue. Elle est généralement réversible avec l'arrêt de l'exposition. A l'inverse, l'infection par certains pathogènes, comme le virus de l'immunodéficience humaine, est persistante et le déficit immunitaire qui en résulte est progressif, à moins d'un traitement efficace contre l'infection.

L'immunodépression doit être distinguée des diverses formes du déficit immuni-

taire résultant de certaines tares génétiques (comme l'ataxie télangiectasie - ATM; le syndrome de Wiskott-Aldrich - WASP; le déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X, γC). L'immunodépression persistante présente un risque de cancer, surtout lorsqu'elle est accompagnée d'une exposition continue à des antigènes étrangers comme lors de greffes d'organes, bien que tous les types de tumeurs ne se développent pas avec la même fréquence. La ciclosporine et les composants voisins sont largement utilisés pour faciliter la transplantation d'organes en diminuant le risque de rejet. Le risque est particulièrement élevé pour plusieurs formes de lymphomes et pour certains autres cancers associés à des infections virales.

L'immunodépression à médiation médicamenteuse

L'immunodépression entraînée par l'administration de médicaments est utilisée pour traiter les pathologies auto-immunes (comme l'arthrite rhumatoïde) et pour maintenir l'intégrité anatomique et fonctionnelle de tissus étrangers greffés

sur un autre individu, habituellement à l'aide d'un dosage beaucoup plus élevé des médicaments appropriés. Une greffe de tout individu, à l'exception de soi-même ou d'un véritable jumeau, provoquera une réaction immunitaire contre les tissus greffés, dont l'intensité varie avec le degré de différence antigénique entre le greffon et son hôte. Si l'immunodépression est insuffisante, l'hôte détruira le greffon. Des organes complets (rein, cœur, foie, poumon) peuvent être transplantés et fonctionner à vie, à condition de maintenir un niveau d'immunodépression approprié. Le risque de cancer augmente parallèlement à la durée et à l'intensité de l'immunodépression [1].

Si l'on excepte la dépression délibérée de la réponse immunitaire dans le contexte de la transplantation d'organes, l'immunodépression peut se déclencher en tant qu'effet secondaire de certains médicaments, notamment plusieurs agents cytotoxiques largement utilisés en chimiothérapie anti-cancéreuse. Cette action peut contribuer au développement de 'cancers secondaires', notamment chez l'enfant. Plus généralement, les patients

Médicament ou agent infectieux	Localisation anatomique du cancer
Azathioprine	Lymphome non hodgkinien, sarcome de Kaposi, carcinome spinocellulaire cutané, cancers hépatobiliaires, tumeurs mésoenchymateuses
Cyclophosphamide	Cancer de la vessie
Ciclosporine	Lymphome non hodgkinien, sarcome de Kaposi
Virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH-1)	Lymphome non hodgkinien (lymphocytes B), sarcome de Kaposi (augmentation du risque par co-infection avec le HVH-8)
Virus Epstein-Barr	Lymphome de Burkitt (conjointement à l'infection par le paludisme), lymphome non hodgkinien (lymphocytes B) chez les patients immunodéprimés, maladie de Hodgkin, tumeurs des muscles lisses chez les individus immunodéprimés
Herpèsvirus humain 8	Sarcome de Kaposi
Virus du papillome humain	Cancer du col utérin, de la vulve et de l'anus

Tableau 2.19 Immunosuppresseurs associés au développement du cancer

sous chimiothérapie anti-cancéreuse sont vulnérables aux pathologies infectieuses, en raison de l'altération de leur système immunitaire.

Les mécanismes d'action suggérés des agents immunosuppresseurs [2] comprennent:

- Une interférence avec les mécanismes de présentation des antigènes ;
- Une interférence avec la fonction des lymphocytes T ; l'inhibition de la transduction du signal ou des actions du récepteur (ciclosporine);
- Une interférence avec la fonction des lymphocytes B;
- Une interférence avec la prolifération ; une expansion clonale (cyclophosphamide, méthotrexate).

Les receveurs d'organes auxquels sont administrés un traitement immunosuppresseur ont un risque accru de lymphome non hodgkinien et de certains autres cancers, particulièrement des cancers cutanés non mélaniques et le sarcome de Kaposi (Tableau 2.19). Certaines de ces tumeurs illustrent la façon dont l'immunodépression est associée à une affection maligne par ailleurs. Ainsi, la capacité du rayonnement ultraviolet B à supprimer la réponse immunitaire est un facteur de développement du cancer cutané. Une telle immuno-modulation peut s'exercer à partir de multiples mécanismes, mais se manifeste généralement par un défaut cellulaire de présentation d'antigènes et un environnement de cytokines altérées dans les ganglions lymphatiques [3]. Conformément à son rôle immunodépresseur dans l'étiologie de ces tumeurs, l'immunodépression influence profondément la prévalence de troubles cutanés chez les patients transplantés : il existe une forte incidence de tumeurs cutanées chez ces patients, et elles constituent une part importante de la morbidité et de la mortalité liées aux transplantations. En revanche, il n'existe aucune indication d'anomalies du système immunitaire chez la plupart des patients atteints de néoplasmes des lymphocytes B matures. Les patients immunodéprimés connaissent néanmoins une incidence fortement accrue de lymphomes non hodgkiniens [4].

Plus de 95% de la population humaine sont infectés par le virus herpétique oncogène Epstein-Barr (VEB), qui entraîne rarement des manifestations cliniques apparentes, sauf chez les sujets immunodéprimés, dont les receveurs d'organes. Les pathologies lymphoprolifératives associées au VEB chez les patients immunodéficients englobent toute une gamme de pathologies des lymphocytes B, allant des pathologies lymphoprolifératives polyclonales, guérissant dès l'arrêt de l'immunodépression, à des lymphomes à fort degré de malignité [5]. Le VEB transforme les cellules lymphoïdes; les cellules néoplasiques peuvent survivre et proliférer pour produire des lymphomes très rapidement chez un individu immunodéficient [6]. Le VEB et certains des médicaments énumérés dans le Tableau 2.19 sont classés dans le Groupe 1 (cancérogènes pour l'homme) par les *Monographies du CIRC sur l'Evaluation des Risques de Cancérogénicité pour l'Homme*. L'incidence des cancers de la région anogénitale causés par les virus du papillome humain est bien plus élevée chez les receveurs d'organes.

Les maladies auto-immunes pour lesquelles un traitement immunodépresseur est recommandé sont l'arthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux et quelques autres. Un traitement plus modéré et, souvent, des médicaments moins puissants (par exemple, des stéroïdes tels que la prednisone) sont utilisés pour les receveurs d'organes. Les risques pour les mêmes cancers sont généralement plus élevés chez les receveurs d'organes transplantés que chez les patients non transplantés. La prednisone et d'autres médicaments stéroïdiens immunosuppresseurs n'ont montré aucune cancérogénicité.

L'immunodépression qui permettra aux tissus normaux transplantés de survivre chez l'hôte est également susceptible d'occulter des tumeurs à l'intérieur des tissus transplantés, qui peuvent survivre et se développer chez le receveur. De tels cancers transplantés régressent avec l'arrêt du traitement immunodépresseur [7].

L'immunodépression provoquée par les cancérogènes

Comme l'indique le nombre d'affections



Fig. 2.60 Transport d'un organe pour une transplantation. L'incidence de tumeurs, et de lymphomes en particulier, est plus élevée chez les patients transplantés immunodéprimés.

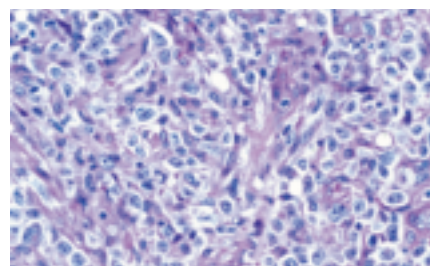


Fig. 2.61 Lymphome B diffus des muscles lisses, positif au virus d'Epstein-Barr, se développant chez un patient atteint d'arthrite rhumatoïde traité avec du méthotrexate.

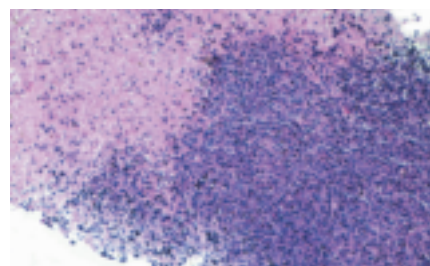


Fig. 2.62 Biopsie du foie montrant un remplacement partiel des hépatocytes par un lymphome B diffus à variante immunoblaste, une pathologie lymphoproliférative consécutive à une transplantation d'organe.

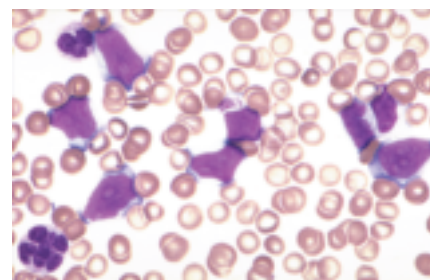


Fig. 2.63 Prélèvement de moelle osseuse d'une leucémie myéloïde se développant chez un patient traité par des agents alcoylants. Remarquer l'augmentation du nombre de basophiles.

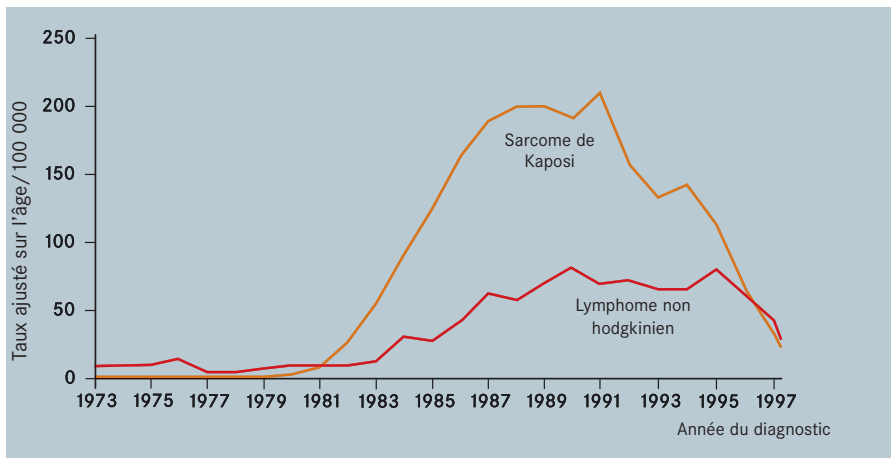


Fig. 2.64 Cancer suite à une immunodépression due à une infection. Incidence annuelle du sarcome de Kaposi et du lymphome non hodgkinien à San Francisco aux Etats-Unis, de 1973 à 1998. L'incidence a connu une forte augmentation entre 1982 et 1990, suite à l'épidémie de SIDA/VIH. Les récentes diminutions sont en partie attribuables à l'introduction du traitement HAART, bien que les risques à long terme restent mal connus. (Encadré : *Les tumeurs associées au SIDA/VIH*, p.60). C.Clarke (2001) AIDS, 15: 1913-1914.

malignes se développant lors de l'altération du système immunitaire, la croissance des tumeurs est généralement perçue comme nécessitant une faille dans la réponse de ce système. Les cancérogènes chimiques ne sont généralement pas caractérisés comme immunotoxiques. Certaines substances spécifiques peuvent toutefois exercer une activité immunosuppressive jusqu'à un certain

niveau, qui peut ainsi affecter la croissance de la tumeur d'une manière comparable à celle exercée par le rayonnement ultraviolet dans l'étiologie du cancer cutané [2]. Ainsi, la TCDD (tétrachloro-2,3,7,8 dibenzo-*para*-dioxine) est immunotoxique chez le primate, ce qui laisse penser que l'homme exposé à ce polluant puisse être pareillement affecté, bien qu'aucune indication directe ne soit venue

étayer cette information dans une étude portant sur des personnes exposées vivant dans une zone contaminée à Seveso, en Italie.

L'immunodépression provoquée par les agents infectieux

L'immunodépression consécutive à une infection est particulièrement grave chez les individus infectés par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), à l'origine du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA). Certains cancers sont caractéristiques du SIDA et sont en fait des pathologies inaugurales du SIDA chez les individus affectés par le VIH [8]. Ces pathologies comprennent le lymphome non hodgkinien, en particulier affectant le cerveau, associé à une co-infection par le VEB, et le sarcome de Kaposi associé à une co-infection par un autre herpèsvirus oncogène, l'herpèsvirus humain 8 (Encadré : *Les tumeurs associées au VIH/SIDA*, p. 60). L'incidence de ces tumeurs est en augmentation, en partie du fait de l'épidémie de SIDA (Fig 2.64). Le VEB et le virus VIH-1, principale cause du SIDA, sont tous deux classifiés dans le Groupe 1 – cancérogènes pour l'homme – dans les *Monographies* du CIRC.

REFERENCES

1. Kinlen LJ (1996) Immunologic factors, including AIDS. In: Schottenfeld D, Fraumeni, JF eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, New York, Oxford University Press, 532-545.
2. Neubert R, Neubert D (1999) Immune system. In: Marquardt H, Schafer SG, McClellan RO, Welsch F eds, *Toxicology*, San Diego, Academic Press, 371-436.
3. Hart PH, Grimbaldston MA, Finlay-Jones JJ (2001) Sunlight, immunosuppression and skin cancer: role of histamine and mast cells. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 28: 1-8.
4. Penn I (2000) Cancers in renal transplant recipients. *Adv Ren Replace Ther*, 7: 147-156.
5. Mosier DE (1999) Epstein-Barr virus and lymphoproliferative disease. *Curr Opin Hematol*, 6: 25-29.
6. IARC (1997) *Epstein-Barr Virus and Kaposi's Sarcoma Herpesvirus / Human Herpesvirus 8 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 70)*, Lyon, IARC Press.
7. Wilson RE, Hager EB, Hampers CL, Corson JM, Merrill JP, Murray JE (1968) Immunologic rejection of human cancer transplanted with a renal allograft. *N Engl J Med*, 278: 479-483.
8. IARC (1996) *Human Immunodeficiency Viruses and Human T-Cell Lymphotropic Viruses (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 67)*, Lyon, IARC Press.

SITES INTERNET

- International Association of Physicians in AIDS Care:
<http://www.iapac.org/>
 The Transplantation Society:
<http://www.transplantation-soc.org/>
 The United Network for Organ Sharing:
<http://www.unos.org/>

LES PREDISPOSITIONS GENETIQUES

RESUME

> Les syndromes de cancers héréditaires, impliquant généralement des mutations des lignées germinales des gènes suppresseurs de tumeurs ou réparateurs de l'ADN, peuvent représenter jusqu'à 4% de l'ensemble des cancers.

> Les mutations héréditaires du gène BRCA1 sont responsables d'une faible proportion de l'ensemble des cancers du sein, mais les membres de la famille affectés ont un risque supérieur à 70% de développer un cancer du sein ou de l'ovaire au cours de leur vie.

> L'identification d'une mutation de la lignée germinale permet l'application de mesures préventives, ainsi qu'une prise en charge et un accompagnement cliniques.

> Des facteurs environnementaux sont susceptibles de modifier le risque de cancer d'individus atteints de syndromes cancéreux héréditaires.

> La prédisposition au cancer peut être influencée par des variations génétiques qui, même si elles ne provoquent pas de cancer, affectent le métabolisme de certains agents cancérigènes, comme la fumée de tabac.

La base génétique du cancer peut être appréhendée à deux niveaux. En premier lieu, les cellules malignes diffèrent des cellules normales suite à l'altération de la structure et/ou l'expression des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeurs, que l'on retrouve dans tous les cancers. Dans ce cas, 'la base génétique du cancer' se rapporte aux différences génétiques acquises (somatiques) entre les cellules normales et malignes causées par une mutation chez l'individu. En second lieu, la même expression, 'base génétique du cancer' peut être utilisée par référence à une augmentation du risque de cancer qui peut se transmettre de génération en génération. Cette section

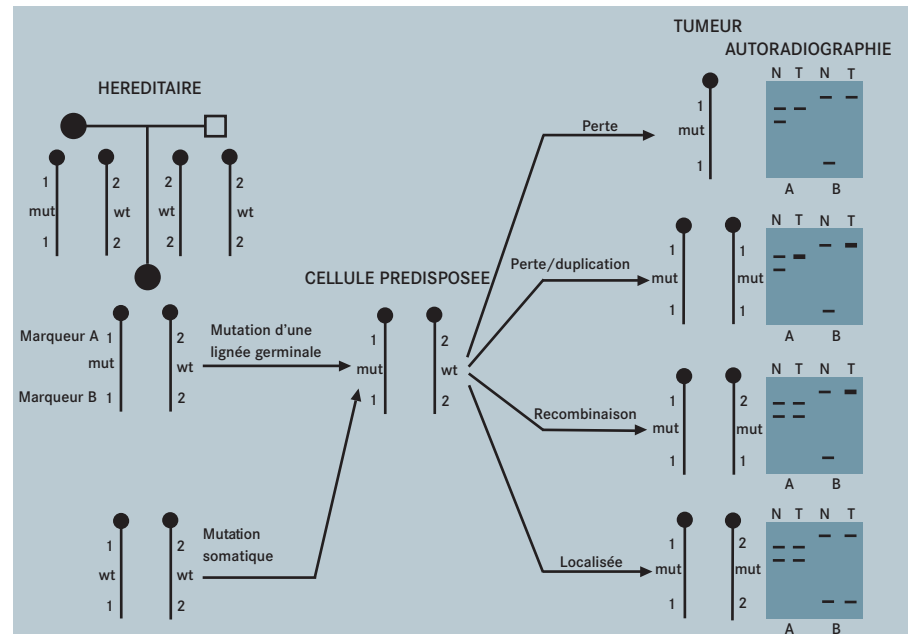


Fig. 2.65 Hypothèse de Knudson, expliquant le développement d'un cancer héréditaire provoqué par l'inactivation d'un gène suppresseur. En raison d'une prédisposition héréditaire, les tumeurs de l'œil (rétinoblastomes) atteignent la plupart du temps les deux yeux des individus ayant hérité d'une mutation d'un allèle du gène du rétinoblastome sur le chromosome 13 ('mut' au lieu du type sauvage normal - 'wt' pour 'wild type'). Un seul œil est affecté lorsque ce type de tumeur survient spontanément dans une cellule rétinale unique ('sporadique') par une mutation somatique. Les mécanismes de déclenchement d'une tumeur peuvent être déterminés par l'analyse des génotypes produits à partir de tissus normaux ('N') et tumoraux ('T').

s'intéresse à ce second phénomène. Dans de nombreux cas, les gènes concernés ont été identifiés, et l'on a découvert qu'ils jouaient parfois aussi un rôle dans certains cancers sporadiques.

L'interaction entre les gènes et les facteurs environnementaux

L'influence des facteurs de risque liés au mode de vie (notamment le tabac), des expositions professionnelles, des habitudes alimentaires et des expositions environnementales (comme la pollution de l'air, l'exposition au soleil ou à de faibles niveaux de radiation) sur le développement du cancer est claire; ces facteurs sont responsables d'une fraction spécifique de cancers. Une autre fraction importante est provoquée par des agents viraux et autres

agents infectieux, ceci plus particulièrement dans les pays en développement. Les agents cancérigènes, aussi divers que des substances chimiques, les rayonnements et les virus, agissent principalement en lésant l'ADN des cellules individuelles. De telles lésions ont des conséquences graves lorsqu'elles impliquent la perturbation de gènes contrôlant la prolifération cellulaire, la réparation d'autres lésions de l'ADN, et la capacité cellulaire à infiltrer (envahir) les tissus environnants (*Chapitre 3*). Chacune de ces modifications étant relativement rare, le risque que la combinaison nécessaire de ces trois événements survienne, permettant à une cellule normale de se développer en une tumeur entièrement maligne, est faible. Le risque pour un individu au cours de sa vie peut atteindre 10% pour les

Syndrome	Gène	Localisation chromosomique	Localisation anatomique du cancer
Rétinoblastome familial	<i>RB1</i>	13q14	Rétinoblastome, ostéosarcome
Néoplasie endocrinienne multiple de type II	<i>RET</i>	10q11	Carcinome médullaire de la thyroïde, phéochromocytome
Néoplasie endocrinienne de type I	<i>MEN1</i>	11q13	Cellules surrénales, îlots pancréatiques
Neurofibromatose de type I	<i>NF1</i>	17q11	Neurofibromes, gliomes optiques, phéochromocytome
Neurofibromatose de type II	<i>NF2</i>	22q2	Neuromes acoustiques bilatéraux, méningiomes, astrocytomes cérébraux
Syndrome de Bloom	<i>BLM</i>	15q26	Leucémie, lymphome
Polypose adénomateuse familiale	<i>APC</i>	5q21	Côlon-rectum, thyroïde
Von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	3p25	Carcinome des cellules rénales, phéochromocytome
Tumeur familiale de Wilms	<i>WT1</i>	11q	Tumeur de Wilms (rein)
Xérodermie pigmentaire	<i>XP(A-D)</i>	9q, 3p, 19q, 15p	Carcinome basocellulaire, carcinome épidermoïde, mélanome (peau)
Anémie de Fanconi	<i>FAC</i>	16q, 9q, 3p	Leucémie aigüe
Syndrome de Li-Fraumeni	<i>p53</i>	17p13,	Carcinomes mammaire et corticosurrénal, sarcomes des os et tissus mous, tumeurs cérébrales, leucémie
Syndrome de Cowden	<i>PTEN</i>	10q22	Sein, thyroïde
Syndrome de Gorlin	<i>PTCH</i>	9q31	Carcinome basocellulaire
Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X	<i>XLP</i>	Xq25	Lymphome
Syndrome de Peutz-Jeghers	<i>LKB1</i>	19p	Sein, côlon
Ataxie télangiectasie	<i>ATM</i>	11q22	Leucémie, lymphome

Tableau 2.20 Syndromes de cancers héréditaires provoqués par une anomalie génétique unique. Le risque de cancer sur la durée de vie est élevé. Il existe généralement des caractéristiques phénotypiques reconnaissables facilitant l'identification clinique des syndromes.

cancers du sein ou de la prostate (c'est-à-dire que dans certains cas, 10% de la population souffriront d'un de ces types de cancer au cours de leur vie). Les altérations génétiques s'accroissent progressivement,

par hasard et/ou sous l'action de cancérogènes environnementaux spécifiques, si bien que la plupart des cancers affectent les personnes d'une cinquantaine d'années et les individus plus âgés. Certains cancers



Fig. 2.66 Enfant atteint d'un rétinoblastome, une tumeur maligne se développant à partir de cellules germinales de la rétine. Elle est causée, dans sa forme familiale, par une mutation sur le mode autosomique dominant du gène du rétinoblastome.



Fig. 2.67 Patient atteint de xérodermie pigmentaire, une pathologie héréditaire rare (autosomique récessive) se manifestant par des tâches hyperpigmentées sur des portions de peau sous-exposées, qui seront enclines à se développer en de multiples cancers cutanés. Cette pathologie est déclenchée par des mutations des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN.

individuels peuvent être attribués à des facteurs environnementaux particuliers. En l'absence d'agent causal apparent, un cancer est décrit comme 'sporadique' ou 'spontané'. Bien que la plupart des cancers apparaissent à la faveur de mutations somatiques (mutations acquises que l'on trouve uniformément seulement dans les cellules tumorales concernées), environ 5% de l'ensemble des cancers est attribuable à des altérations génétiques héréditaires, que l'on retrouve dans toutes les cellules chez un individu affecté. Une telle modification génétique peut être présente chez un des parents, et donc héréditaire, ou a pu survenir dans une cellule germinale (ovule ou spermatozoïde) avant la fécondation et peut, à son tour, être transmise à la prochaine génération. Ces altérations dans chaque cellule constituent un engagement partiel vers le cancer, qui peut être complété

soit par le biais de processus aléatoires ou à la suite d'agressions environnementales. Cette théorie selon laquelle le développement d'une tumeur survient de préférence chez des individus prédisposés génétiquement fut initialement proposée par Alfred Knudson en 1971, dans le contexte d'une tumeur oculaire chez l'enfant, le rétinoblastome familial [1] (Fig. 2.65, 2.66). En général, les formes héréditaires de cancer apparaissent à un âge plus précoce que les tumeurs sporadiques ou causées par l'environnement. Ainsi, de telles altérations 'des lignées germinales' représentent une partie importante des cancers survenant à un jeune âge, bien que seule une partie relativement peu importante de l'ensemble des cancers soit attribuable à des mutations héréditaires des gènes de prédisposition au cancer. Il est également probable que des différences individuelles dans la capacité à détoxifier, à métaboliser les cancérigènes (*Activation des cancérigènes et réparation de l'ADN*, p. 89) ou à réguler les niveaux d'hormones (*Facteurs génésiques et hormones*, p. 77) soient sous un certain niveau de contrôle génétique. Ces deux formes de variation modifieraient les effets des expositions environnementales et le risque de cancer qui en découle.

Les gènes du cancer

On sait depuis plus d'un siècle que le cancer peut 'faire partie de la famille'. Parmi les premiers éléments rapportés d'une prédisposition héréditaire, on trouve la description faite par Paul Broca, un médecin parisien, d'une famille avec plusieurs cas d'apparition précoce de cancer du sein, du foie et d'autres tumeurs [2]. De telles familles se sont avérées de précieuses sources d'information pour l'établissement du caractère héréditaire de la maladie de génération en génération. En analysant l'ADN d'un échantillon sanguin ou tumoral des membres de ces familles, le caractère héréditaire de la prédisposition au cancer au sein d'une famille peut être retracé afin de déterminer si la maladie se transmet du parent à l'enfant avec un 'marqueur génétique', à savoir, une séquence génétique qui peut n'avoir aucune signification clinique, mais qui varie beaucoup d'un individu à l'autre. Si c'est le cas, et si cela se révèle exact pour un nom-

Gène	Localisation	Tumeurs associées
<i>BRCA1</i> <i>BRCA2</i>	17q 13q	Sein, ovaire, côlon, prostate Sein, ovaire, pancréas, prostate
<i>p16 INK4A</i> <i>CDK4</i>	9p 6q	Mélanome, pancréas Mélanome, autres tumeurs (rarement)
<i>hMLH1</i> <i>hMSH2</i> <i>hMSH6</i> <i>PMS1</i> <i>PMS2</i>	3p 2p 2p 2q 7p	Côlon-rectum, endomètre, ovaire Côlon-rectum, endomètre, ovaire Côlon-rectum, endomètre, ovaire Côlon-rectum, autres tumeurs (rarement) Côlon-rectum, autres tumeurs (rarement)
<i>HPC2</i>	17p	Prostate (rarement)

Tableau 2.21 Gènes de forte prédisposition et leur localisation chromosomique. Les mutations héréditaires de ces gènes sont associées à certains cancers courants.

bre de familles suffisant, il est possible de déterminer la localisation approximative du gène responsable de la maladie. A partir de là, il s'agira de mettre en œuvre davantage de stratégies moléculaires pour cibler et identifier le gène spécifique impliqué, et localiser le gène prédisposant sur une petite zone de l'ensemble du génome humain. Cela permettra l'identification des gènes spécifiques impliqués et des altérations de ces gènes prédisposant un individu au cancer [3]. Les gènes particuliers qui sont impliqués dans la prédisposition à diverses formes de cancer, à la fois des tumeurs rares comme le rétinoblastome, et des cancers plus courants comme le cancer du sein ou du côlon, ont été identifiés et sont désignés sous le nom de 'gènes suppresseurs de tumeurs' ou 'oncogènes' (*Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur*, p. 97). Pour d'autres formes de cancer héréditaire, seule la localisation chromosomique d'un gène de prédisposition présumé est connue; le gène spécifique impliqué n'a pas encore été identifié. Un grand nombre des premiers succès que l'on a remportés impliquaient l'identification des anomalies génétiques, et par la suite des gènes responsables des syndromes spécifiques associés au cancer, comme la neurofibromatose, la polypose adénomateuse familiale, et le syndrome de Li-Fraumeni. Les types de neurofibromatose sont associés respectivement aux gènes *NF1* et *NF2* : la neurofibromatose de type I se manifeste par une pigmentation cutanée particulière et un risque de phéochromocyt-

ome, de neurofibrome, de gliomes et d'autres tumeurs, alors que les patients du type II développent des schwannomes et certaines autres tumeurs cérébrales [4]. Les individus souffrant de polypose adénomateuse, attribuable aux altérations du gène *APC*, souffrent de multiples lésions précancéreuses du côlon [5] (*Cancérogenèse multi-étapes*, p. 84). Les gènes en question sont également impliqués dans des cancers sporadiques, pour certains de ces exemples seulement. Bien que les fonctions de ces gènes ne soient pas entièrement caractérisées, un grand nombre d'entre elles semblent impliquées soit dans les processus cellulaires clefs comme le contrôle du cycle cellulaire, la mort cellulaire programmée, soit dans la réparation et/ou la détection des lésions de l'ADN. Dans les cas des syndromes cancéreux héréditaires les plus rares, pour lesquels les risques sur la vie entière sont très élevés, il existe généralement des caractéristiques phénotypiques reconnaissables qui facilitent l'identification clinique du syndrome, et une seule anomalie génétique est responsable de la majorité des survenues de la maladie (Tableau 2.20). Pour de tels gènes, l'anomalie génétique réelle reste inconnue, mais des arguments convaincants en faveur d'une localisation chromosomique ont été rapportés. Il faut remarquer que cette distinction entre les syndromes cancéreux héréditaires les plus rares et les cancers plus courants est parfois arbitraire.

Prévalence, risques et impact des cancers hérédités

Les risques sur la 'vie entière' de cancer dû à des mutations des gènes de prédisposition peuvent être très élevés ; une femme porteuse d'un gène *BRCA1* muté a un risque d'environ 70% de développer un cancer du sein ou de l'ovaire sur la vie entière, par rapport à une femme exempte de telles mutations [6]. Pour certains des syndromes rares, les risques de cancer peuvent être encore plus élevés. Les mutations des gènes de prédisposition au cancer sont néanmoins relativement peu courants, allant de 1/100 000 pour les maladies très rares, comme le syndrome de Cowden, à 1/10 000 pour les mutations des gènes de la lignée germinale de *p53* impliquées dans le syndrome de Li-Fraumeni, à 1/1 000 pour les gènes tels que *BRCA1* et *MLH1* (impliqués dans la réparation des mésappariements de l'ADN). Ces gènes peuvent cependant atteindre des fréquences plus élevées, et donc être responsable d'un plus grand nombre de cancers chez les populations issues d'un nombre relativement

restreint de fondateurs, qui se sont rapidement étendues tout en restant isolées génétiquement. Deux mutations spécifiques (une pour le *BRCA1* et une pour le *MLH1*) sont présentes dans la population juive. Un individu juif sur cent est porteur de l'une de ces deux mutations, qui peuvent être responsable de près de 40% de l'ensemble des cas de cancer ovarien et de 20% des cas de cancer du sein diagnostiqués avant l'âge de 40 ans dans cette population. L'identification des individus génétiquement prédisposés, la confirmation de l'anomalie génétique et la prestation de soins appropriés a entraîné le développement de consultations spécialisées dans les cancers familiaux, dans le cadre de centres de soins anti-cancéreux polyvalents. Parmi les familles désormais suivies régulièrement dans ces consultations, on trouve celles affectées par un cancer héréditaire dû aux altérations relativement courantes du gène *BRCA1* (Fig. 2.68, 2.69) et celles atteintes par le syndrome de néoplasie endocrinienne multiple de type II (NEM2) [7]. Un nombre croissant de questions éthiques,

juridiques et sociales se posent [8] (Encadré : *Ethique et cancer*, p. 334) à mesure que les tests génétiques de mutations des gènes de prédisposition au cancer se développent, particulièrement en ce qui concerne les types de cancer les plus communs, d'apparition tardive. La plupart des discussions sont centrées sur les questions de discrimination génétique, à savoir le refus d'assurance-santé ou d'assurance-vie, ou d'une embauche, en raison du risque déterminé génétiquement d'un individu de développer une pathologie grave.

L'interprétation des tests n'est pas sans difficulté, y compris lorsque l'on dispose de tests génétiques directs. Si, dans de nombreux cas, les variants de séquence sont clairement délétères, car ils peuvent par exemple entraîner la troncature, voire l'absence de protéines exprimées, d'autres, qui modifient simplement un acide aminé en une protéine complexe, ne peuvent pas être associés de façon certaine à une augmentation du risque. Lorsque l'on ne peut déceler aucune anomalie dans un gène du cancer spécifique chez un membre d'une

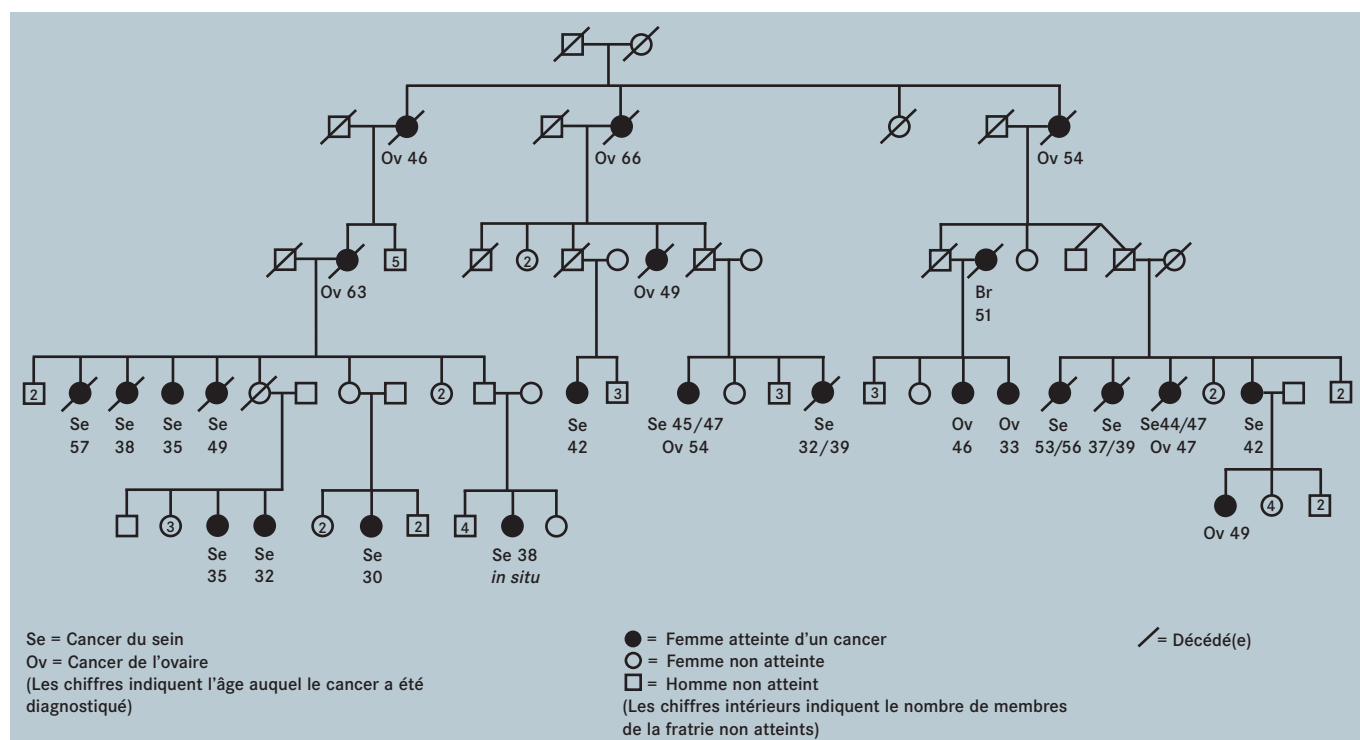


Fig. 2.68 Généalogie d'une famille génétiquement prédisposée aux cancers provoqués par une mutation de lignée cellulaire du gène *BRCA 1*.

famille à haut risque pour laquelle l'anomalie héréditaire n'a pas été décelée, le risque de cancer peut quand même rester élevé à cause d'une mutation non décelée dans le gène ou dans un autre gène. A l'inverse, si l'anomalie génétique responsable du cancer dans une famille prédisposée est identifiée, tout membre de la famille ayant été identifié comme non-porteur de cette anomalie aura un risque identique à celui de la population normale, risque qui peut être très faible pour le rétinoblastome, mais atteindre près de 1 sur 11 pour le cancer du sein [9]. Cependant, même quand un individu est identifié comme porteur d'une mutation délétère connue, avec un risque de cancer élevé sur la vie entière, les stratégies d'intervention peuvent se révéler limitées. Les conséquences psychologiques et sociales des tests génétiques pour les pathologies d'apparition tardive, dont le cancer du sein et le cancer du côlon, font aujourd'hui l'objet d'études. Les membres de la famille, identifiés comme étant porteurs d'une mutation prédisposant à la maladie, sont plus susceptibles de souffrir d'anxiété et de dépression en raison de cette révélation, et les parents peuvent éprouver de la culpabilité à avoir transmis la mutation à leurs enfants. Même les individus déclarés non-porteurs de la mutation présente dans le reste de leur famille peuvent souffrir occasionnellement de conséquences psychologiques secondaires du fait d'avoir été épargnés.

Les interactions gènes-environnement

Des informations récentes indiquent que certains facteurs environnementaux présentent un danger particulier pour les individus qui sont affectés par un risque héréditaire très élevé de cancer. Le risque de cancer du sein chez les femmes porteuses des mutations *BRCA1* est par exemple influencé par certains facteurs environnementaux, ce qui indique que de telles tumeurs sont sujettes à une influence hormonale, comme le sont les cancers du sein sporadiques [10,11].

Le rôle des gènes connus pour engendrer des risques de cancer élevés ne suffit pas à

expliquer l'ensemble du risque familial pour les cancers concernés, et il est probable que d'autres locus soient impliqués, mais qu'ils n'engendrent pas individuellement de caractère familial détectable. Il sera difficile, voire impossible de détecter ces locus, qui peuvent être associés à un risque de cancer double ou triple de la normale (parfois moins), à l'aide des études de liaison menées dans les familles à haut risque. En revanche, ce sera plus facile à l'aide d'études cas-témoins familiales ou menées au sein de la population. Une autre approche consisterait à se concentrer sur le fait que, pour toute exposition environnementale donnée, des différences individuelles dans la prédisposition peuvent avoir une origine génétique. La connaissance du polymorphisme génétique spécifique engendrant cette prédisposition pourrait améliorer la détection et la caractérisation des facteurs de risques environnementaux par le biais d'une stratification de l'échantillon selon la constitution génétique sous-jacente. De même, certains facteurs environnementaux peuvent être associés au cancer (comme le tabagisme pour le cancer de la vessie) chez tout individu, mais avec des conséquences beaucoup plus importantes chez les individus qui ont une capacité moindre à métaboliser les cancérogènes en question (par exemple les acétylateurs lents de la *N*-acétyltransférase-2, *NAT2* [7] ou les individus nullizyotes pour la glutathion *S*-transférase, *GSTM1* [12]). Deux enzymes cytochromes P450, la *CYP2D6* et la *CY2A6*, sont associées au métabolisme de la nicotine [13,14]. Les personnes avec des déficits génétiques de ces enzymes fument un nombre de cigarettes moins élevé, et peuvent s'arrêter de fumer plus facilement que les individus dont les enzymes ont une activité normale. Les médicaments réduisant l'activité de ces enzymes réduisent ainsi le besoin de cigarettes des fumeurs [15].

Les gènes relatifs à cette question peuvent être associés à un cancer particulier ou à des processus physiologiques ou cellulaires élémentaires, ils englobent:

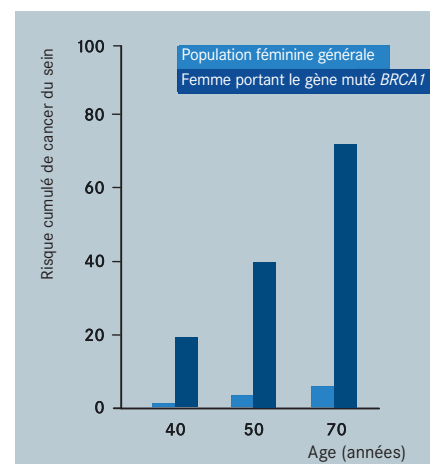


Fig. 2.69 Les femmes porteuses d'une mutation héréditaire du gène *BRCA1* ont un risque beaucoup plus important de développer un cancer du sein.

- les gènes codant pour les enzymes impliquées dans le métabolisme et la détoxification de cancérogènes dont les familles du cytochrome P450 [16] et de la glutathion *S*-transférase (GST) [17] ;
- les gènes impliqués dans la réparation des lésions de l'ADN ;
- les gènes liés à la croissance et à la différenciation cellulaire ou aux voies des hormones stéroïdes ;
- les gènes connus pour conférer un risque élevé, comme le *p16^{INKA4}*, le *BRCA1* ou le *MLH1*.

Il reste à espérer qu'une approche plus unifiée de l'épidémiologie et de la génétique du cancer identifiera les combinaisons de prédisposition génétique et d'expositions environnementales entraînant une augmentation importante du risque de cancer au niveau de l'individu et de la population. Cela pourrait en retour engendrer une réduction du fardeau que constitue le cancer, en modifiant les modes de vie et en évitant les expositions spécifiques chez les individus génétiquement prédisposés.

REFERENCES

1. Knudson AG, Jr. (1971) Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA*, 68: 820-823.
2. Steel M, Thompson A, Clayton J (1991), Genetic aspects of breast cancer. *Br Med Bull*, 47: 504-518.
3. Russo A, Zanna I, Tubiolo C, Migliavacca M, Bazan V, Latteri MA, Tomasino RM, Gebbia N (2000) Hereditary common cancers: molecular and clinical genetics. *Anticancer Res*, 20: 4841-4851.
4. Gutmann DH (2001) The neurofibromatoses: when less is more. *Hum Mol Genet*, 10: 747-755.
5. Fearhead NS, Britton MP, Bodmer WF (2001) The ABC of APC. *Hum Mol Genet*, 10: 721-733.
6. Eeles RA (1999) Screening for hereditary cancer and genetic testing, epitomized by breast cancer. *Eur J Cancer*, 35: 1954-1962.
7. Learoyd DL, Delbridge LW, Robinson BG (2000) Multiple endocrine neoplasia. *Aust N Z J Med*, 30: 675-682.
8. Evans JP, Skrzynia C, Burke W (2001) The complexities of predictive genetic testing. *BMJ*, 322: 1052-1056.
9. Nathanson KN, Wooster R, Weber BL (2001) Breast cancer genetics: what we know and what we need. *Nat Med*, 7: 552-556.
10. Rebbeck TR, Wang Y, Kantoff PW, Krithivas K, Neuhausen SL, Godwin AK, Daly MB, Narod SA, Brunet JS, Vesprini D, Garber JE, Lynch HT, Weber BL, Brown M (2001) Modification of BRCA1- and BRCA2-associated breast cancer risk by AIB1 genotype and reproductive history. *Cancer Res*, 61: 5420-5424.
11. King MC, Wieand S, Hale K, Lee M, Walsh T, Owens K, Tait J, Ford L, Dunn BK, Costantino J, Wickerham L, Wolmark N, Fisher B (2001) Tamoxifen and breast cancer incidence among women with inherited mutations in BRCA1 and BRCA2: National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP-P1) Breast Cancer Prevention Trial. *JAMA*, 286: 2251-2256.
12. Brockton N, Little J, Sharp L, Cotton SC (2000) N-acetyltransferase polymorphisms and colorectal cancer: a HuGE review. *Am J Epidemiol*, 151: 846-861.
13. Nakajima M, Yamagishi S, Yamamoto H, Yamamoto T, Kuroiwa Y, Yokoi T (2000) Deficient cotinine formation from nicotine is attributed to the whole deletion of the CYP2A6 gene in humans. *Clin Pharmacol Ther*, 67: 57-69.
14. Bartsch H, Nair U, Risch A, Rojas M, Wikman H, Alexandrov K (2000) Genetic polymorphism of CYP genes, alone or in combination, as a risk modifier of tobacco-related cancers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 9: 3-28.
15. Sellers EM, Kaplan HL, Tyndale RF (2000) Inhibition of cytochrome P450 2A6 increases nicotine's oral bioavailability and decreases smoking. *Clin Pharmacol Ther*, 68: 35-43.
16. Ingelman-Sundberg M (2001) Genetic susceptibility to adverse effects of drugs and environmental toxicants. The role of the CYP family of enzymes. *Mutat Res*, 482: 11-19.
17. Strange RC, Spiteri MA, Ramachandran S, Fryer AA (2001) Glutathione-S-transferase family of enzymes. *Mutat Res*, 482: 21-26.

SITES INTERNET

UICC Familial Cancer and Prevention Project:
<http://www.uicc.org/programmes/epid/familial.shtml>
GeneClinics, une documentation clinique:
<http://www.geneclinics.org/>

FACTEURS GENESIQES ET HORMONES

RESUME

- > Le métabolisme des hormones stéroïdes sexuelles féminines, les facteurs génésiques et la ménopause ont un impact sur le développement du cancer du sein, de l'ovaire et de l'endomètre.
- > L'utilisation de contraceptifs oraux combinés est responsable d'une légère augmentation du risque de cancer du sein, mais exerce un effet protecteur contre les cancers de l'ovaire et de l'endomètre.
- > L'hormonothérapie substitutive est associée à une augmentation du risque de cancer de l'endomètre et de l'ovaire, mais peut soulager d'autres problèmes de santé liés à la ménopause.
- > Le déséquilibre énergétique causé par le mode de vie occidental entraîne une augmentation des taux sériques du facteur de croissance insulino-mimétique de type I (IGF-I), prédictif d'un risque élevé de cancer de la prostate.

Il existe des preuves sans équivoque de l'importance du rôle des hormones sexuelles (androgènes, œstrogènes, progestogènes) dans le développement des tumeurs, particulièrement celles des organes de reproduction de la femme (endomètre, ovaire) et du sein.

Les cancers du sein, de l'endomètre et de l'ovaire

Le taux d'incidence de cancer du sein augmente de façon plus prononcée avec l'âge avant la ménopause plutôt qu'après, lorsque la synthèse ovarienne d'œstrogènes et de progestérone s'arrête et que la production ovarienne d'androgènes diminue graduellement. Le risque de cancer du sein est accru chez les femmes qui ont été réglées très jeunes ou qui ont une ménopause tardive, alors qu'une première grossesse menée à terme à un âge précoce et une forte parité sont associées à un

risque réduit de ces trois formes de cancers [1]. L'augmentation des taux d'incidence du cancer de l'endomètre semble également s'aplanir à un âge plus avancé, mais cette modification est liée à la transition ménopausique de façon moins marquée qu'elle ne l'est pour le cancer du sein. Le risque de cancer de l'ovaire ne montre pas de lien étroit avec la menstruation, mais il est clairement et inversement lié à la parité [2]. L'obésité (liée à diverses altérations des taux plasmatiques des stéroïdes sexuels totaux et biodisponibles) est un facteur de risque important pour le cancer de l'endomètre, ainsi que pour le cancer du sein chez les femmes ménopausées. Les taux de stéroïdes sexuels circulants sont régulés par un ensemble de facteurs, dont l'insuline et les facteurs de croissance insulino-mimétiques, (IGF) qui fournissent ainsi un lien possible entre plusieurs observations concernant un apport énergétique excessif et un risque de cancer accru (Encadré: *L'IGF-1 et le cancer*, p. 80). Réunies, ces observations laissent penser que des altérations du métabolisme stéroïdien sexuel endogène peuvent être un déterminant important du risque de chacune de ces trois formes de cancer chez la femme. Le risque de cancer du sein augmente chez les femmes ménopausées avec un profil hormonal plasmatique hyperandrogène (excès d'androgènes), caractérisé par une augmentation des taux plasmatiques de testostérone et du Δ -4-androstènedione, par une réduction de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels et une augmentation des taux d'œstradiol total et d'œstradiol biodisponible non lié à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels [par exemple, 3-5]. De même, les femmes ménopausées ont un risque accru de cancer de l'endomètre. La situation du cancer du sein chez les femmes préménopausées est moins tranchée [6,7].

Les contraceptifs oraux

Les contraceptifs oraux, sous forme d'associations œstro-progestatives, ont été

lancés au début des années 1960, et leur usage s'est rapidement étendu dans les pays les plus développés. On estime à plus de 200 millions le nombre de femmes ayant utilisé les contraceptifs oraux dès leur apparition, et 60 millions d'entre elles les utilisent actuellement [8].

Les préparations des contraceptifs oraux ont évolué dans le temps, avec notamment des réductions dans la puissance et le dosage des œstrogènes, l'addition de pro-gestogènes différents (analogues de la progestérone), et l'introduction en 1983 des pilules biphasiques et triphasiques, dont la quantité en œstrogène et progestérone varie au cours du mois. Une pilule contenant uniquement de la progestérone ('pilule minidosée') a été commercialisée pour la première fois en 1973 aux Etats-Unis, mais n'a jamais connu une large utilisation. Les pilules séquentielles, avec deux semaines d'œstrogènes uniquement suivies d'une association œstro-progestative pendant cinq jours, ont été retirées du marché dans les années 1970 après la crainte d'une possible association au cancer de l'endomètre.

Il existe une petite augmentation du risque de cancer du sein chez les utilisatrices en cours ou en début de traitement avec des contraceptifs oraux combinés contenant à la fois des œstrogènes et de la progestérone [8]. Cette association n'est cependant aucunement liée à la durée d'utilisation, ni au type et à la dose de



Fig. 2.70 Différents contraceptifs oraux. L'utilisation d'une pilule contraceptive réduit le risque du cancer de l'ovaire et de l'endomètre, mais elle est associée à une légère augmentation du risque de cancer du sein.

préparation, et disparaît 10 ans après l'arrêt de l'utilisation (Fig. 2.71). L'association du cancer du sein à l'utilisation de contraceptifs peut être la conséquence d'un biais dans la détection, entraîné par une surveillance accrue de la survenue des tumeurs du sein chez les femmes consultant régulièrement un médecin pour des ordonnances de contraceptifs.

Le risque de cancer de l'endomètre est diminué de moitié environ chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux de type combiné, la réduction du risque augmentant avec la durée d'utilisation des contraceptifs [8]. La réduction du risque persiste pendant au moins 10 ans après l'arrêt de l'utilisation. Il est cependant intéressant de noter que l'utilisation de contraceptifs oraux séquentiels, contenant uniquement des progestogènes durant les cinq premiers jours du cycle, est associée à un risque accru de cancer de l'endomètre. Le risque de cancer de l'ovaire est quant à lui diminué chez les femmes utilisant des contraceptifs oraux combinés, cette réduction atteignant environ 50% chez les femmes ayant utilisé les préparations pendant au moins cinq ans (Tableau 2.22). Cette réduction du risque persiste de nouveau pendant au moins 10 à 15 ans après l'arrêt de l'utilisation. Il a également été suggéré que l'utilisation à long terme de contraceptifs oraux (plus de cinq ans) pourrait constituer un facteur associé augmentant le risque de cancer du col utérin chez les femmes infectées par le virus du papillome humain [9].

Hormonothérapie de substitution chez la femme ménopausée

L'utilisation clinique d'œstrogènes pour traiter les symptômes de la ménopause (œstrogénothérapie substitutive ou hormonothérapie substitutive) a débuté dans les années 1930, et s'est développée dans les années 1960. Jusqu'à 35% des femmes ménopausées aux Etats-Unis et dans de nombreux pays européens ont eu recours à un traitement substitutif, au moins de manière temporaire. Les doses d'œstrogènes oraux prescrits ont diminué entre 1975 et 1983, et l'utilisation d'œstrogènes injectables pour une œstrogénothérapie de substitution a également diminué. En

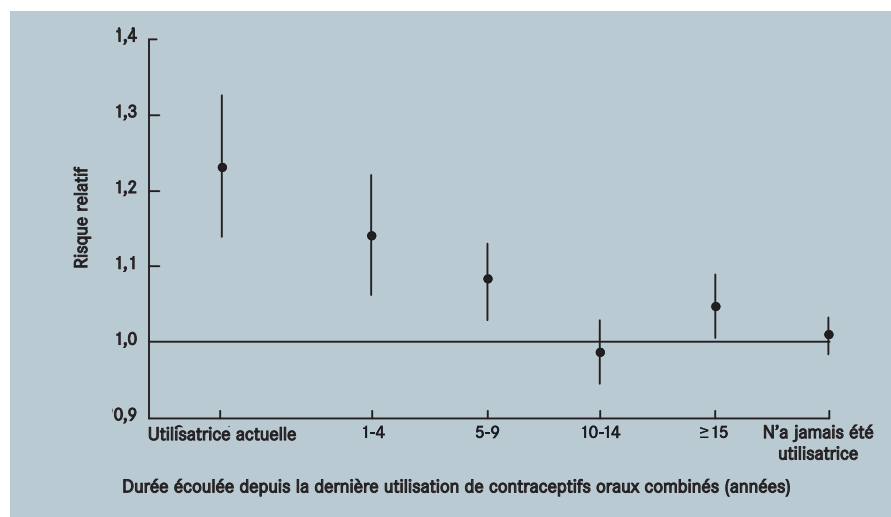


Fig. 2.71 Estimation du risque de cancer du sein en fonction de la durée écoulée depuis la dernière utilisation de contraceptifs oraux combinés, par rapport aux femmes n'ayant jamais eu recours à ces contraceptifs. Données ajustées sur l'âge lors du diagnostic, la parité, l'âge au premier accouchement et l'âge auquel la conception n'était plus possible. Les traits verticaux indiquent l'intervalle de confiance à 95%.

revanche, l'utilisation d'œstrogènes administrés par voie transdermique a augmenté progressivement pour atteindre 15% environ du total des prescriptions d'œstrogénothérapie substitutive dans certains pays. Certains cliniciens, notamment en Europe, ont commencé à prescrire dans les années 1960 un traitement sous forme d'association œstro-progestative, principalement pour mieux contrôler les saignements utérins. La tendance à prescrire une hormonothérapie substitutive œstro-progestative s'est renforcée lorsque les premières études épidémiologiques ont montré une augmentation du risque de cancer de l'endomètre chez les femmes ayant uniquement recours aux œstrogènes.

Une faible augmentation du risque de cancer du sein se trouve corrélée à une durée de cinq ans (ou plus) de l'œstrogénothérapie de substitution chez les utilisatrices en cours ou en début de traitement [8]. L'augmentation semble stopper plusieurs années après l'arrêt de l'utilisation. Il semble n'y avoir aucune différence de risque de cancer du sein entre les utilisatrices à long terme de toute hormonothérapie substitutive et les utilisatrices d'œstrogènes uniquement. D'importantes études cas-témoins et

de cohorte indiquent nettement une augmentation plus forte du risque de cancer du sein chez les femmes bénéficiant d'une hormonothérapie substitutive que chez celles uniquement sous œstrogènes [10,11].

Il existe une augmentation du risque de cancer de l'endomètre chez les femmes sous œstrogénothérapie substitutive, ce risque augmentant avec la durée du traitement [8]. A l'inverse, les femmes sous hormonothérapie substitutive ont seulement un risque légèrement accru de cancer en comparaison avec les femmes n'ayant jamais été sous substitution hormonale post-ménopause, et cet accroissement du risque est bien plus faible que celui des femmes uniquement sous œstrogènes. Il semble n'y avoir aucun lien entre le risque de cancer de l'ovaire et l'utilisation d'œstrogènes après la ménopause, alors que les données sur le risque de cancer de l'ovaire associé à une hormonothérapie substitutive sont trop peu nombreuses pour être exploitées.

Le cancer de la prostate

La croissance normale et le bon fonctionnement des tissus prostatiques sont sous le contrôle de la testostérone par le biais de sa conversion en dihydrotestostérone

LES PHYTO-ŒSTROGENES ET LA PREVENTION DU CANCER

Les aliments végétaux contiennent des phyto-œstrogènes, les lignanes et les isoflavones, dont la structure est semblable à celle de l'œstradiol-17 β , un œstrogène mammaire. L'importance de la similitude des structures des lignanes et des isoflavones et de celle des œstrogènes mammaires pour un possible effet préventif contre le cancer a été révélée pour la première fois au début des années 1980 (Setchell KDR et coll., *Am J Clin Nutr*, 40, 569, 1984; Adlercreutz H, *Gastroenterology*, 86, 761-6, 1984). Les isoflavones sont des diphénoles et comprennent la daidzéine, l'équol et la génistéine, qui sont tous capables de se lier aux récepteurs α et surtout β des œstrogènes (Kuiper GG et coll., *Endocrinology*, 138, 863-870, 1997). Il apparaît que les isoflavones, comme de nombreux autres œstrogènes peu puissants, produisent des effets anti-œstrogéniques, en rivalisant avec l'œstradiol au niveau du complexe récepteur, sans parvenir toutefois à provoquer une réponse œstrogénique complète après s'être liés au noyau. Chez le modèle animal, l'inclusion de soja dans la nourriture, source de phyto-œstrogènes, réduit la tumorigénicité mammaire. L'entérolactone et l'entérodiol, des lignanes, sont dérivés d'une fermentation microbienne d'origine alimentaire du

secoisolaricirésinol et du matairésinol, et excrétés dans les urines. Ils ont également montré de faibles effets œstrogéniques et anti-œstrogéniques, et il apparaît que les suppléments réduisent la tumorigénèse du cancer du sein chez un modèle de rongeur. Les effets proliférateurs des phyto-œstrogènes sur le sein chez la femme ont cependant été également suggérés (Bingham SA et coll., *Br J Nutr*, 79, 393-406, 1998).

Les cancers les plus étroitement liés aux œstrogènes végétaux sont les carcinomes hormonaux du sein et de la prostate, qui semblent moins courants dans les populations consommant du soja. Aucune association n'a cependant été mise en évidence entre le risque de cancer du sein et les aliments à base de soja lors de la plus importante et récente étude prospective menée chez 34 759 femmes à Hiroshima et Nagasaki (Key TJ et coll., *Br J Cancer*, 81, 1248-1256, 1999). De récentes études épidémiologiques comprennent des biomarqueurs de l'apport, par exemple l'excrétion urinaire d'œstrogènes végétaux. Une récente étude cas-témoins a montré que les patientes atteintes d'une tumeur excrétaient une quantité significativement moindre d'équol et d'entérolactone dans les mictions à 72 heures que les patientes du groupe témoin, mais la génistéine n'était pas mesurée (Ingram D et coll., *Lancet*, 350, 990-992, 1997). Une seconde étude a montré que l'excrétion urinaire



Fig. 2.72 Une femme nigériane faisant bouillir le lait obtenu à partir de graines de soja broyées donnant du lait caillé, qui devient un substitut au fromage traditionnellement fabriqué à partir du lait de vache, plus cher.

totale des isoflavones, particulièrement de la glycétéine, était significativement inférieure chez les cas de cancer par rapport au groupe témoin (Zheng W et coll., *Cancer Epidemiology Biomarkers Prev*, 8 35-40, 1999). Messina MJ et coll. (*Nutr Cancer* 21, 113-131, 1994) ont étudié les indications d'un impact du soja sur les cancers autres que le cancer du sein.

[12]. La dihydrotestostérone est liée au récepteur androgène, qui permet la translocation de l'hormone vers le noyau. Le fait de savoir si les patients atteints d'un cancer de la prostate ont des taux de testostérone sérique supérieurs au groupe témoin, non affecté par la maladie, a suscité des résultats contradictoires. La diminution de la production de testostérone, obtenue par administration d'œstrogènes, par orchidectomie ou par administration d'agonistes de l'hormone de libération de la lutéostimuline, est utilisée pour traiter le cancer de la prostate disséminé.

Les mécanismes de la tumorigénèse

Le cancer du sein

Le rôle des hormones endogènes dans le développement du cancer du sein suggère la théorie d'un 'excès d'œstrogènes', selon laquelle le risque dépend directement de l'exposition des tissus mammaires aux œstrogènes. Les œstrogènes augmentent la prolifération cellulaire mammaire et inhibent l'apoptose *in vitro*, et entraînent une augmentation du développement tumoral chez l'animal de laboratoire chez lequel ils sont administrés. Cette théorie concorde par ailleurs avec les études épidémiologiques [4,15] montrant une augmentation du risque de cancer du sein chez les femmes

ménopausées avec une faible circulation de la protéine porteuse de stéroïdes sexuels et de l'œstradiol total et biodisponible.

L'hypothèse 'œstrogènes-plus-progestogènes' [15,16] postule que, par rapport à une exposition unique aux œstrogènes (comme chez les femmes ménopausées n'utilisant aucune hormone exogène), le risque de cancer du sein augmente d'autant plus chez les femmes qui ont des taux plasmatiques et tissulaires d'œstrogènes élevés, combinés à des progestogènes. Cette théorie est renforcée par les observations selon lesquelles les femmes ménopausées ayant recours aux préparations à base d'œstrogènes-plus-

L'IGF-1 ET LE CANCER

Les facteurs de croissance insulino-mimétiques (IGF) sont une famille d'hormones peptidiques qui reflètent un apport énergétique excédentaire associé au mode de vie occidental et un risque accru de plusieurs tumeurs hormono-dépendantes.

Les IGF ont des conséquences directes sur le développement tumoral. L'IGF-1 est impliquée dans la stimulation de la prolifération et de la différenciation cellulaire et dans la suppression de l'apoptose dans certains organes comme le sein, la glande prostatique, le côlon et le poumon (Yu H et coll., *J Natl Cancer Inst*, 92: 1472-1489, 2000). Les IGF sont surexprimés dans certains cancers, et notamment dans les cellules cancéreuses ayant une forte tendance à produire des métastases. De nombreuses molécules connues pour jouer un rôle dans le cancer interagissent avec les IGF, par exemple le suppresseur de tumeur p53, les produits des gènes *WT1* et *PTEN*, ainsi que les virus oncogènes comme le VHB. Les œstrogènes accroissent les effets de prolifération cellulaire de l'IGF-1, déclenchent l'expression de l'IGF-1 et activent la production du récepteur de l'IGF-1 dans les cellules cancéreuses du sein. À l'inverse, l'IGF-1 peut fortement stimuler l'expression du récepteur d'œstrogène dans les lignées cellulaires du cancer du sein positives aux récepteurs des œstrogènes (Yee D et coll., *J Mammary Gland Biol. Neoplasia*, 5: 107-15, 2000). Les concentrations sanguines

et tissulaires d'insuline, d'IGF-1 et des protéines de liaison aux IGF sont étroitement liées à l'équilibre énergétique et au statut nutritionnel (Kaaks R et coll., *Proc Nutr Soc*, 60: 91-106, 2001). Le principal facteur influençant la production d'IGF est l'hormone de croissance, alors que l'insuline semble réguler les taux en fonction des conditions de nutrition. Les IGF circulant dans le sang sont principalement liés aux protéines de liaison (IGFBP), en particulier l'IGFBP-3, et sont soumis à des systèmes de régulation complexes. L'insuline accroît la bioactivité de l'IGF-1, et en favorise la synthèse tout en réduisant la production de certaines protéines de liaison aux IGF. Un jeûne prolongé ou un diabète insulino-dépendant (faibles taux d'insuline plasmatique) réduit la synthèse de l'IGF-1, alors que l'obésité ou un diabète non insulino-dépendant (taux d'insuline élevés) sont caractérisés par des taux réduits d'IGFBP-1 et -2, et une augmentation des taux d'IGF-1. De courtes périodes d'activité physique chez l'adulte font apparaître une augmentation des taux d'IGF-1 et d'IGFBP-1, alors que des activités telles que le marathon peuvent entraîner une baisse des taux d'IGF-1 pendant plusieurs jours. L'IGF-1 et l'insuline sont aussi directement impliqués dans la régulation des taux de stéroïdes sexuels circulants, grâce à l'inhibition de la synthèse de la protéine porteuse des stéroïdes sexuels, ainsi que par la stimulation de la production des stéroïdes sexuels, en particulier des androgènes.

Le rôle des IGF peut ainsi contribuer à expli-

quer les associations entre un déséquilibre énergétique et le risque de cancer mises en évidence lors d'études épidémiologiques. Certains cancers, dont celui de l'endomètre et du côlon, ont été liés à des antécédents de diabète de type 2, caractérisé par une insulino-résistance et une hyperinsulinémie chronique (taux sanguins d'insuline trop élevés). Une augmentation du risque de plusieurs cancers, dont le cancer du poumon, de la prostate, de l'endomètre et du côlon, est associée à un apport énergétique excessif par rapport à la dépense énergétique (conséquence d'une activité physique réduite ou d'un régime alimentaire riche en lipides et en glucides).

Les études suggèrent à ce jour un lien entre des taux élevés d'IGF-1 et une augmentation du risque de cancer du sein, du côlon, de la prostate et du poumon, et de la leucémie chez l'enfant, et une baisse du risque associé à des taux élevés d'une autre protéine de liaison aux IGF, l'IGFBP-3 (Yu H et coll., *J Natl Cancer Inst*, 92: 1472-1489, 2000).

De plus amples recherches sont nécessaires pour déterminer les influences des facteurs de mode de vie sur les taux d'IGF et la façon dont ces derniers interagissent avec la prédisposition génétique. De telles informations pourraient être exploitées pour le développement et le ciblage des programmes d'intervention pour prévenir et contrôler le cancer.

progérogènes pour l'hormonothérapie connaissent une plus forte augmentation du risque de cancer du sein que les femmes uniquement sous œstrogènes [10,11]. Chez les femmes en pré-ménopause, la théorie d'œstrogènes-plus-progérogènes pourrait expliquer pourquoi l'obésité est associée à une légère réduction du risque de cancer du sein [16], car l'obésité est susceptible d'entraîner une anovulation chronique et de diminuer les taux de progérogène de la phase lutéale.

Le cancer de l'endomètre

La plupart des observations liant le risque de cancer de l'endomètre aux stéroïdes

sexuels endogènes et exogènes, ainsi qu'à d'autres facteurs de risque (obésité, syndromes d'hyperandrogénie ovarienne; voir ci-dessous) peuvent s'expliquer par la théorie de l'hyperœstrogénie [13,14]. Elle stipule que le risque est augmenté chez les femmes ayant de forts taux plasmatiques d'œstrogènes biodisponibles, et des taux plasmatiques faibles de progérogène, si bien que l'effet des œstrogènes est insuffisamment contrebalancé par celui de la progérogène. L'hypothèse est confortée par des observations selon lesquelles la prolifération des cellules de l'endomètre, une condition nécessaire pour que les cellules accumulent des mutations géné-

tiques et s'étendent de façon clonale par une croissance sélective, survient à des taux plus élevés lors de la phase folliculaire du cycle menstruel (lorsque l'ovaire produit des œstrogènes mais très peu de progérogène) que lors de la phase lutéale (lorsque les ovaires produisent à la fois des œstrogènes et de la progérogène). De plus, il existe de nombreuses observations d'hyperandrogénie ovarienne (syndrome des ovaires polykystiques) chez les femmes développant un cancer de l'endomètre avant 40 ans, et d'autres études montrent une augmentation du risque de cancer chez les patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques [13]. Ce

Indicateur	Nombre d'utilisatrices ayant pris des contraceptifs oraux parmi		Risque relatif (IC à 95%)
	Cas de cancer de l'ovaire	Témoins	
Age (années)			
< 45	48	221	0,6 (0,3-1,0)
45-54	30	92	0,5 (0,3-1,0)
55-64	2	11	0,6 (0,4-0,9)
Parité			
0	21	67	0,6 (0,4-0,8)
1	15	75	0,6 (0,4-0,9)
≥ 2	44	182	0,3 (0,1-1,4)

Tableau 2.22 Estimation du risque relatif de cancer de l'ovaire chez les femmes ayant eu recours à un contraceptif oral durant une période donnée, pour des âges différents et selon le nombre de naissances. S.Franceschi *et coll.* (1991) *Int J Cancer*, 49: 61-65

syndrome est un trouble endocrinien relativement fréquent dont on estime la prévalence à 4-8 %, qui est associé chez les femmes en pré-ménopause à de fréquents cycles anovulatoires et de ce fait à une synthèse de progestérone diminuée lors de la phase lutéale. Cette théorie explique finalement pourquoi le risque du cancer de l'endomètre augmente chez les femmes sous contraceptifs oraux fortement dosés en œstrogènes et faiblement dosés en progestogènes, ou sous œstrogénothérapie substitutive sans progestogènes, alors que les contraceptifs oraux combinés contenant œstrogènes plus progestogènes exercent une protection contre le cancer de l'endomètre, et l'hormonothérapie substitutive à base d'œstrogènes plus progestogènes n'entraîne qu'une faible augmentation du risque.

Le cancer de l'ovaire

Le cancer de l'ovaire peut se développer en deux temps. Dans un premier temps, l'épithélium de surface de l'ovaire est piégé dans le stroma sous forme de kystes par inclusion, que l'on pense être le résultat de lésions répétées et du remodelage de la surface épithéliale de l'ovaire entraîné par des ovulations régulières [16]. Les kystes par inclusion se transforment ensuite progressivement en cellules tumorales sous l'influence de facteurs hormonaux. Un facteur hormonal fortement impliqué est la stimulation excessive par l'hormone de lutéinisation [2] pouvant agir directement par activation de gènes sensibles à cette hormone, ou indirectement par stimulation excessive de la production

ovarienne d'androgènes. Il existe au moins une étude montrant une augmentation du risque de cancer de l'ovaire chez les femmes atteintes d'un syndrome des ovaires polykystiques, qui présentent généralement une augmentation de la sécrétion d'hormone de lutéinisation pituitaire. L'utilisation de contraceptifs oraux, les grossesses et l'allaitement entraînent tous une suppression de la sécrétion de l'hormone de lutéinisation pituitaire, et sont également liés à une réduction de la production androgène ovarienne, particulièrement chez les femmes ayant une tendance à l'hyperandrogénie.

Le cancer de la prostate

Le risque de cancer de la prostate peut augmenter chez les hommes avec de fortes concentrations intra-prostatiques de dihydrotestostérone. La dihydrotestostérone est formée à partir de la testostérone dans la prostate. Elle se lie au récepteur androgène et l'active avec une affinité quatre fois supérieure à celle de la testostérone [18]. Un déterminant de la formation intra-prostatique de la dihydrotestostérone peut être la variation dans l'activité de la 5- α -réductase intra-prostatique (de type II) (SRD5A2), qui catalyse la conversion testostérone-dihydrotestostérone. Un autre déterminant possible, qui pourrait fournir un lien physiologique entre le risque de cancer de la prostate et des facteurs de mode de vie nutritionnels, est l'augmentation des niveaux de testostérone biodisponible en circulation, non liée à la protéine porteuse des stéroïdes sexuels, qui peut alors diffuser librement dans les cellules prostatiques.

L'hypothèse 'androgène' a été élaborée à partir d'observations selon lesquelles la castration médicale ou chirurgicale peut souvent améliorer de façon spectaculaire l'évolution clinique des patients atteints d'un cancer de la prostate métastasé. D'autre part, les émigrants japonais et chinois aux Etats-Unis ont des taux d'incidence de cancer de la prostate plus faibles que les hommes d'origine africaine ou européenne, et une activité réduite de la 5- α -réductase intra-prostatique a été dans le même temps déterminée chez ces individus; il existe des associations positives du risque de cancer de la prostate avec des polymorphismes génétiques spécifiques du gène *SRD5A2*. Enfin, les polymorphismes du gène récepteur d'androgène entraînant une augmentation de la transactivation du récepteur sont également associés à une augmentation du risque de cancer de la prostate [12,19]. Sur la base des informations précédentes, il est possible de prévoir une augmentation du risque de cancer de la prostate chez les hommes avec des taux sanguins élevés de testostérone biodisponible, ainsi qu'avec des taux d'androstènediol-glucuroconjugé, un produit de dégradation majeur de la dihydrotestostérone, et un possible marqueur de l'activité androgène intra-prostatique. Ces prédictions ne sont cependant que très peu soutenues par les études épidémiologiques [20]. Il n'existe que peu d'indications à ce jour d'une association entre les taux d'œstrogènes circulants et le risque de cancer de la prostate.

REFERENCES

1. Kelsey JL, Gammon MD, John EM (1993) Reproductive factors and breast cancer. *Epidemiol Rev*, 15: 36-47.
2. Weiss NS, Cook LS, Farrow DC, Rosenblatt KA (1996) Ovarian cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, New York, Oxford University Press, 1040-1057.
3. Secreto G, Zumoff B (1994) Abnormal production of androgens in women with breast cancer. *Anticancer Res*, 14: 2113-2117.
4. Thomas HV, Reeves GK, Key TJ (1997) Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control*, 8: 922-928.
5. Thomas HV, Key TJ, Allen DS, Moore JW, Dowsett M, Fentiman IS, Wang DY (1997) A prospective study of endogenous serum hormone concentrations and breast cancer risk in postmenopausal women on the island of Guernsey. *Br J Cancer*, 76: 401-405.
6. Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Bush TL, Longcope C, Gordon GB, Comstock GW (1994) A prospective study of endogenous hormones and breast cancer. *Cancer Detect Prev*, 18: 79-85.
7. Rosenberg CR, Pasternack BS, Shore RE, Koenig KL, Toniolo PG (1994) Premenopausal estradiol levels and the risk of breast cancer: a new method of controlling for day of the menstrual cycle. *Am J Epidemiol*, 140: 518-525.
8. IARC (1998) *Hormonal Contraception and Post-Menopausal Hormonal Therapy (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 72)*, Lyon, IARC Press.
9. Moreno V, Bosch FX, Muñoz N, Meijer CJLM, Shah KV, Walboomers JMM, Herrero R, Franceschi S (2002) Effect of oral contraceptives on risk of cervical cancer in women with human papillomavirus infection: the IARC multi-centric case-control study. *Lancet*, 359: 1085-1092.
10. Ross RK, Paganini-Hill A, Wan PC, Pike MC (2000) Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin. *J Natl Cancer Inst*, 92: 328-332.

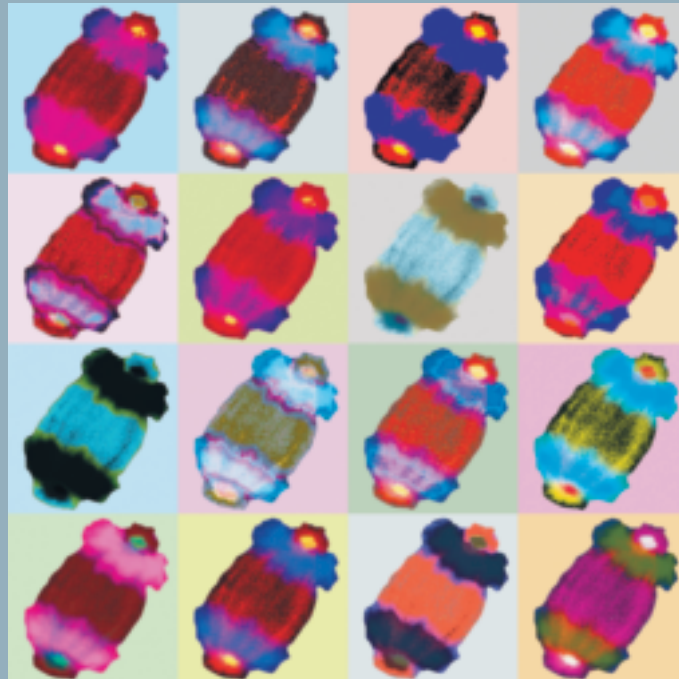
11. Schairer C, Lubin J, Troisi R, Sturgeon S, Brinton L, Hoover R (2000) Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA*, 283: 485-491.
12. Bosland MC (2000) The role of steroid hormones in prostate carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 39-66.
13. Grady D, Ernster VL (1996) Endometrial cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, New York, Oxford University Press, 1058-1089.
14. Key TJ, Pike MC (1988) The dose-effect relationship between "unopposed" oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer*, 57: 205-212.
15. Bernstein L, Ross RK (1993) Endogenous hormones and breast cancer risk. *Epidemiol Rev*, 15: 48-65.
16. Cramer DW, Welch WR (1983) Determinants of ovarian cancer risk. II. Inferences regarding pathogenesis. *J Natl Cancer Inst*, 71: 717-721.
17. Fathalla MF (1971) Incessant ovulation — a factor in ovarian neoplasia? *Lancet*, 2: 163.
18. Bosland MC (1996) Hormonal factors in carcinogenesis of the prostate and testis in humans and in animal models. *Prog Clin Biol Res*, 394: 309-352.
19. Ross RK, Pike MC, Coetzee GA, Reichardt JK, Yu MC, Feigelson H, Stanczyk FZ, Kolonel LN, Henderson BE (1998) Androgen metabolism and prostate cancer: establishing a model of genetic susceptibility. *Cancer Res*, 58: 4497-4504.
20. Eaton NE, Reeves GK, Appleby PN, Key TJ (1999) Endogenous sex hormones and prostate cancer: a quantitative review of prospective studies. *Br J Cancer*, 80: 930-934.

SITES INTERNET

The Endocrine Society:
<http://www.endo-society.org/about/index.cfm>

Mécanismes du développement tumoral

Les modifications phénotypiques subies par une cellule au cours du processus de transformation maligne sont le reflet de l'acquisition consécutive de modifications génétiques. Ce processus multi-étapes n'est pas une transition abrupte d'une croissance normale à une croissance tumorale, mais il se déroule progressivement sur 20 ans ou plus. La mutation de gènes critiques, comprenant des gènes suppresseurs de tumeur, des oncogènes et des gènes impliqués dans la réparation de l'ADN, conduit à une instabilité génétique et à une perte progressive de la différenciation. La croissance tumorale est due à l'incapacité des cellules cancéreuses à équilibrer la division cellulaire par la mort cellulaire (apoptose), et à la formation de leur propre système vasculaire (angiogenèse). Les cellules transformées perdent leur capacité d'interaction et présentent une croissance non contrôlée. Elles envahissent les tissus environnants et se disséminent finalement par voie sanguine ou lymphatique pour gagner les organes distants.



CANCEROGENESE MULTI-ETAPES

RESUME

> Les tumeurs se composent de cellules dont la croissance et les caractéristiques morphologiques sont nettement différentes de celles des cellules normales. Les critères de malignité comprennent l'augmentation de la prolifération cellulaire, la disparition de la différenciation, une croissance infiltrante et la métastase à d'autres organes.

> La transformation maligne est un processus multi-étapes, typiquement une progression à partir d'une lésion bénigne (par exemple un adénome) vers une tumeur maligne (par exemple un carcinome). Cette évolution des cellules malignes est provoquée par l'accumulation consécutive d'altérations des gènes responsables du contrôle de la prolifération cellulaire, de la mort cellulaire et du maintien de l'intégrité génétique.

> Le développement du cancer peut être initié par des agents environnementaux (des cancérigènes chimiques, des rayonnements, des virus) ou des facteurs génétiques héréditaires (mutations germinales).

Le cancer naît d'une seule cellule

Les tumeurs malignes (ou 'cancers') sont décrites comme étant monoclonales, ce qui signifie que chaque tumeur provient d'une seule cellule. Le développement d'une tumeur maligne à partir d'une cellule normale s'étale généralement sur une période considérable de notre vie. Une période aussi longue se reflète, par exemple, par la différence entre l'âge auquel une personne commence à fumer et l'âge auquel le diagnostic de cancer du poumon est le plus souvent porté. La longue 'période de latence' pour le cancer du poumon et presque toutes les pathologies malignes ne peut s'expliquer par une transition unique d'une cellule normale à une cellule cancéreuse. La tumeur est plutôt le résultat d'un proces-

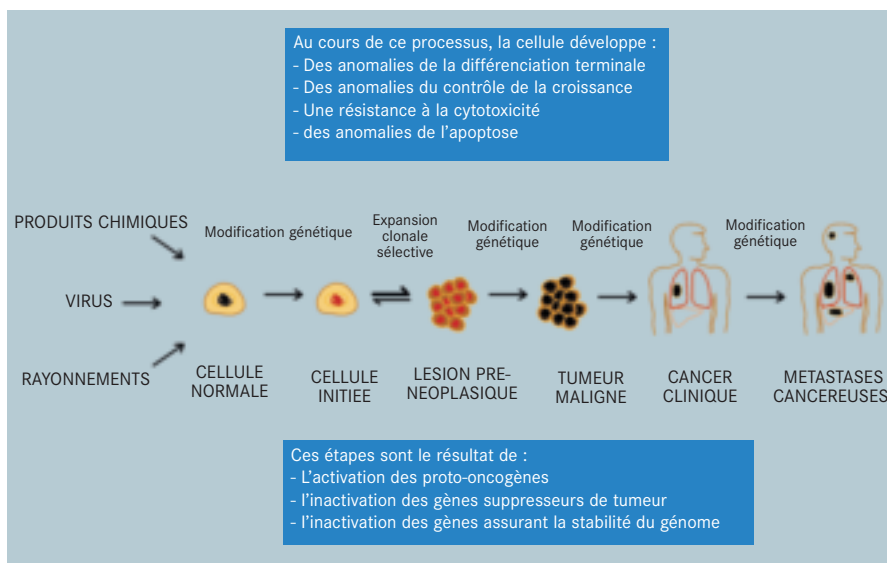


Fig. 3.1 La cancérogenèse est un processus en plusieurs étapes, impliquant un grand nombre d'événements génétiques et épigénétiques dans les proto-oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes anti-métastases.

sus évolutif mettant en jeu des générations successives de cellules qui tendent progressivement vers une prolifération cancéreuse [1].

Les observations histopathologiques chez l'homme étaient ce scénario, et toute une gamme de lésions pré-cancéreuses ont été identifiées [2]. De la même manière, chez l'animal de laboratoire, des populations cellulaires spécifiques peuvent être identifiées comme le signe d'un engagement vers la malignité, et elles peuvent être exploitées comme un indicateur précoce dans le cadre de tests de cancérogénicité [3]. Ainsi, d'un point de vue morphologique, le cancer peut être perçu comme le résultat d'un processus biologique complexe.

De multiples étapes sont nécessaires à l'apparition d'un cancer

Des 'modèles' animaux du développement cancéreux, consistant le plus souvent à traiter des rongeurs par des cancérigènes chimiques ou d'autres agents induisant le cancer, ont indéniablement confirmé que

des étapes spécifiques de la transformation maligne pouvaient avoir lieu séparément [4]. Les agents chimiques qui provoquent le cancer chez les animaux sans que d'autre traitement soit nécessaire sont parfois appelés 'cancérigènes complets' (bien que 'cancérigènes' seul soit adapté). La plupart de ces cancérigènes lèsent l'ADN des cellules ou des tissus qui y sont exposés. Les activités de lésion de l'ADN peuvent être identifiées en se basant sur des protocoles définis (parfois dénommés 'tests à court terme', pour accentuer leur différence par rapport aux tests biologiques chroniques s'étalant sur toute une vie réalisés chez les rongeurs). Les produits chimiques qui présentent une activité mutagène dans les tests à court terme, impliquant en général des souches bactériennes et des extraits exempts de cellules pour catalyser le métabolisme du composé testé, sont dits 'génétoxiques' [5]. Les agents génotoxiques peuvent être des cancérigènes complets, mais ils peuvent aussi agir comme des 'substances initiateurs'.

Après un traitement unique avec une substance initiatrice, la croissance tumorale peut être facilitée par des produits chimiques (ou des traitements) qui stimulent la prolifération cellulaire, en induisant parfois des lésions légèrement toxiques dans le tissu exposé. Ces agents sont appelés 'promoteurs' (Tableau 3.1). Tout comme ces produits chimiques génotoxiques, une gamme d'agents non génotoxiques peut provoquer le cancer chez l'homme et/ou l'animal de laboratoire [6]. Les étapes de la tumorigénèse désignent 'l'initiation' qui couvre les lésions aux cellules exposées, puis la 'division' de ces cellules qui va entraîner une modification irréversible de leur potentiel de croissance, et la 'progression' s'adressant aux multiples cycles de réplication cellulaire entraînant le passage graduel d'une cellule initiée vers une croissance autonome et cancéreuse. Le 'processus métastatique' désigne la dissémination finale des cellules malignes aboutissant à de multiples localisations tumorales. L'identification précise de ces différentes phases au milieu des années 1970 a montré que la cancérogenèse est un processus multi-étapes. On peut dire que la plus grande découverte de la recherche sur le cancer au cours des dernières décennies fut l'élucidation de la cancérogenèse multi-étapes au niveau génétique moléculaire.

Base moléculaire de la pathologie tumorale

Vogelstein et coll. [7], dans une publication qui a fait école, ont démontré que les différentes étapes de l'évolution cellulaire du cancer du côlon chez l'homme, identifiées histologiquement comme une hyperplasie, un adénome précoce, un adénome tardif, etc., pouvaient se distinguer par des modifications génétiques successives (fig. 3.2). Les modifications génétiques comprennent l'activation des oncogènes par mutation sur des sites spécifiques et la perte de régions chromosomiques (impliquant nécessairement de multiples gènes) dont on a ensuite démontré qu'elles étaient les emplacements de gènes suppresseurs de tumeur. Depuis cette description initiale, les connaissances relatives à la base génétique

Facteur		Localisation du cancer
Hormones	Oestrogènes, progestérone Gonadotrophines Testostérone	Utérus, glande mammaire ovaire, testicules, glande pituitaire, prostate
Produits pharmaceutiques	Contraceptives oraux Stéroïdes anabolisants Analgésiques	Foie Foie Bassinnet rénal
Substances diverses	Acides biliaires Acides gras saturés Sel Tabac Saccharine, uracile, mélamine, acide téréphtalique et autres xénobiotiques provoquant des calculs urinaires Dichlorobenzène, triméthylpentane (essence sans plomb), perchloro- éthylène Hydroxyanisole butylé, acid propionique Nitrilotriacétate	Intestin grêle Côlon Estomac Cavité buccale, poumons, vessie, etc. Reins Estomac Reins

Tableau 3.1 Agents promoteurs : agents non génotoxiques qui favorisent la cancérogenèse en stimulant la division cellulaire. La fumée de tabac contient aussi des cancérogènes

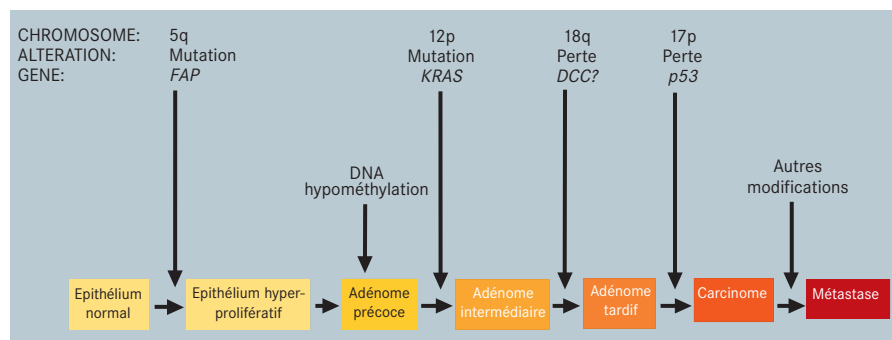


Fig. 3.2 Modèle original de Vogelstein de l'évolution génétique et histologique du cancer du côlon (*Cancer colorectal*, p. 200).

moléculaire du cancer du côlon humain se sont considérablement étendues (*Cancer colorectal*, p. 200). Pour la plupart des tumeurs, nous n'héritons pas des modifications génétiques de nos parents mais elles surviennent dans une cellule initialement normale. Les cellules issues de cette cellule après la division cellulaire portent les mêmes modifications génétiques, mais les cellules environnantes restent normales. Etant

donné que ces modifications génétiques, n'affectent que les cellules cancéreuses, elles ne sont pas transmises aux enfants de patients cancéreux. Cependant, dans une minorité de cas, des modifications critiques sont transmises par hérédité, résultant en une prédisposition familiale au cancer du côlon ou à un autre cancer.

Homogénéité et hétérogénéité

La base biologique moléculaire de la

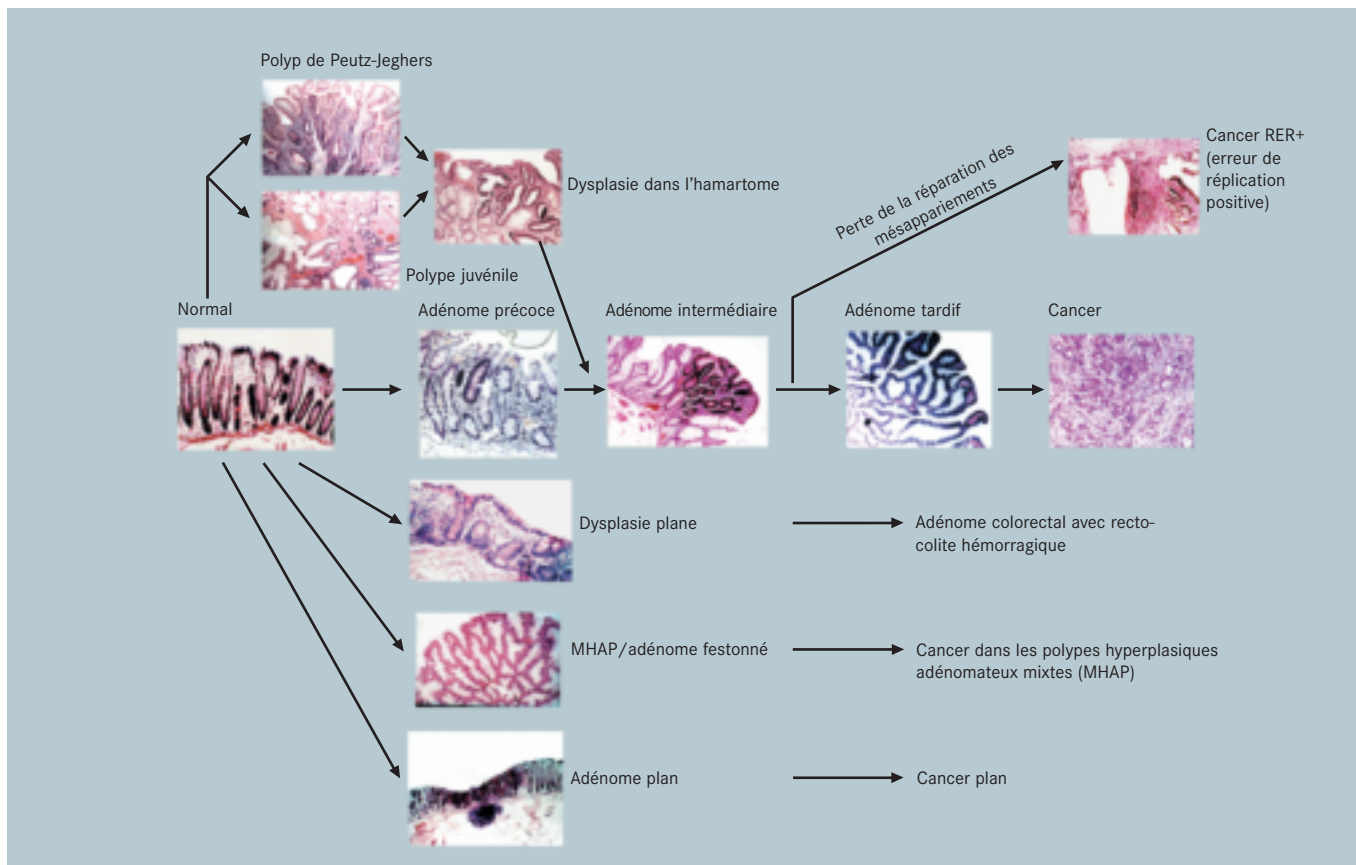


Fig. 3.3 Représentation histologique de la pathogénèse du cancer colorectal. Les modifications phénotypiques de la morphologie de la muqueuse du côlon reflètent l'acquisition séquentielle d'altérations génétiques.

cancérogénèse multi-étapes initialement décrite pour le cancer du côlon semble pouvoir s'appliquer à tous les types de tumeurs. Toutefois, le degré de détail des descriptions des gènes impliqués dans telle ou telle tumeur particulière est très variable [8]. Certains gènes, et les modifications correspondantes associées à la tumorigénèse (mutation, surexpression, délétion et/ou amplification), sont communs à plusieurs types de tumeurs. Cependant, chaque type de tumeur est associé à un ensemble distinctif d'altérations génétiques. Les gènes en questions sont abordés dans *Pathologie et génétique* pour chaque type de tumeur traité dans le Chapitre 5. Cette énumération de gènes pertinents nécessite un degré de simplification. Il existe une hétérogénéité manifeste entre les différentes

tumeurs du même type. En d'autres termes, toutes les tumeurs ne présenteront pas nécessairement la totalité des modifications génétiques définies pour le type de tumeur en question. En outre, il y a souvent une hétérogénéité marquée dans une même tumeur: les cellules adjacentes sont différentes. La cartographie et l'identification des gènes impliqués dans la transformation maligne sont une composante essentielle de l'étude des mécanismes moléculaires de la cancérogénèse.

Des modifications génétiques multiples sont nécessaires

On comprend l'émergence d'une population de cellules malignes comme étant l'effet cumulatif de multiples modifications génétiques (cinq, dix ou plus). Ces modifications s'accroissent au cours de

l'évolution d'une cellule normale vers une cellule maligne. On a identifié des gènes appelés oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur (*Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur*, p. 97) d'après leurs fonctions biologiques [9]. Ces gènes font partie de ceux qui facilitent la transmission des signaux de contrôle de croissance depuis la membrane cellulaire au noyau (transduction du signal), qui induisent la division cellulaire, la différenciation ou la mort cellulaire et, peut-être le point le plus critique de tous, qui maintiennent l'intégrité des informations génétiques grâce à la réparation de l'ADN et autres processus similaires (*Activation des agents cancérogènes et réparation de l'ADN*, p. 89). Etant donné qu'en temps normal les mutations ne sont pas des événements fréquents, il semble improbable qu'au cours de la vie humaine, une

LESIONS PRECURSEURS DANS LES ESSAIS DE CHIMIOPREVENTION

Les essais portant sur l'activité chimio-préventive de différents agents, essais fondés sur l'évaluation de maladies malignes, sont pratiquement ingérables étant donné la longue période (certainement des décennies) potentiellement requise. On s'est par conséquent concentré sur des lésions cellulaires ou moléculaires, dont on a démontré qu'elles étaient des indicateurs valables du développement ultérieur de la malignité. Il est alors possible d'évaluer l'effet d'agents chimiopréventifs supposés sur ces lésions précurseurs.

Les lésions précurseurs les mieux testées sont les tumeurs bénignes, telles que les adénomes colorectaux. Le nombre d'adénomes, leur taille et la sévérité de la dysplasie sont des facteurs prédictifs de l'incidence du cancer colorectal. Il a été estimé que 2 à 5 % des adénomes colorectaux, lorsqu'ils ne sont pas traités ou retirés, progressent vers des adénocarcinomes. Le risque est supérieur pour les gros polypes sévèrement dysplasiques. Le risque de cancer diminue après ablation du polype, et il existe une forte corrélation entre la prévalence relative d'adénomes et de cancers dans

toutes les populations (Winawer SJ et coll., *N Engl J Med*, 328: 901-906, 1993). Plusieurs études épidémiologiques ont révélé que la prise régulière d'aspirine ou de médicaments apparentés était associée à une réduction de l'incidence des adénomes (*IARC Handbooks of Cancer Prevention*, Vol. 1, Lyon, 1997). Ceci vient encore confirmer que les adénomes sont des lésions précurseurs du cancer du côlon, sachant que l'aspirine diminue l'incidence de ces cancers.

Les lésions précurseurs potentielles de la cancérogenèse englobent à la fois des marqueurs phénotypiques et des marqueurs génotypiques (Miller AB et coll. *Biomarkers in Cancer Chemoprevention*, IARC Scientific Publications N° 154, Lyon 2001). Ainsi, la leucoplasie buccale est un marqueur reconnu du cancer de la cavité buccale. La modulation histologique d'un précancer (parfois dénommée néoplasie intraépithéliale) a été utilisée comme lésion précurseur dans des essais de prévention (Kelloff GJ et coll., *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 9: 127-137, 2000). En outre, des lésions génétiques comme l'instabilité génomique progressive, telle qu'elle est mesurée par la perte de l'hétérozygotie ou l'amplification sur des locus microsatellites spécifiques, ont été prises en considération (Califano J et coll., *Cancer Res*, 56 : 2488-2492, 1996).

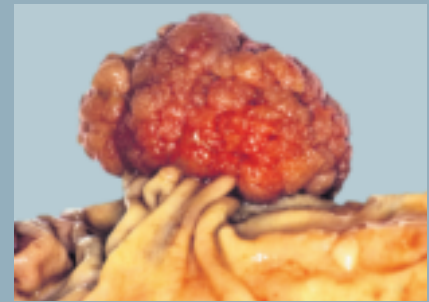


Fig. 3.6 L'adénome tubulaire du côlon est une lésion précurseur du cancer colorectal.

D'autres critères d'évaluation des précurseurs comprennent les marqueurs de la prolifération et de la différenciation, les lésions génétiques spécifiques et chromosomiques générales, les molécules régulatrices de la croissance cellulaire, et les activités biochimiques (par exemple, l'inhibition enzymatique). Les protéines sériques présentent un intérêt particulier en raison de leur disponibilité. Ainsi, l'antigène spécifique de la prostate (PSA) est utilisé comme marqueur 'de substitution' pour le cancer de la prostate. On pense que le nombre et la variété des marqueurs des lésions précurseurs continueront d'augmenter, au fur et à mesure des progrès de notre compréhension des bases cellulaires et génétiques de la cancérogenèse.

cellule acquière toutes les mutations nécessaires au développement du cancer, à moins qu'à un moment donné, elle ne perde sa capacité d'autoprotection contre la mutation et acquière ce que l'on appelle

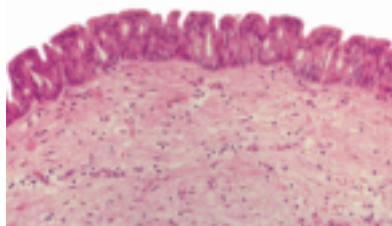


Fig. 3.4 Néoplasie intraépithéliale grave (dysplasie) de l'épithélium d'une voie biliaire intrahépatique, état pathologique provoqué par la lithiase hépatique.

un phénotype 'mutateur' [10]. Ainsi, des modifications de la structure du gène et de l'expression qui entraînent la cancérogenèse sont progressivement identifiées [11]. Comme indiqué plus haut, les membres de certaines familles présentant une prédisposition au cancer héritent de mutations de certains gènes qui contribuent au développement du cancer et par conséquent modifient leur risque individuel face à la maladie. Cependant, dans la plupart des cancers, les modifications génétiques critiques pour la cancérogenèse proviennent de lésions de l'ADN générées par des produits chimiques, des rayonnements ou des virus (fig. 3.1). Ces lésions ne sont pas totale-

ment, et peut-être pas de manière prédominante, produites par un agent extérieur, mais par des processus naturels, comme la production d'espèces oxygénées réactives ou la désamination spontanée de la 5-méthylcytosine naturellement présente dans l'ADN [13]. De plus, comme ceci est illustré dans la seconde étape sur la figure 3.2, il est possible que la modification biologique héréditaire résulte de processus qui ne sont pas génétiques, comme la modulation de l'expression génique par hyperméthylation [12].

Viellissement

Outre le développement multi-étapes, certains autres processus sont fondamentaux

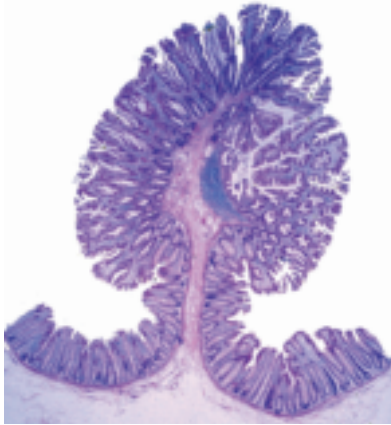


Fig. 3.5 Polype hyperplasique pédonculé du côlon.

dans la maladie maligne, principalement le vieillissement qui peut être considéré à la fois par rapport à l'individu lui-même et à l'échelle des cellules. Chez l'homme, tout comme chez les autres mammifères, l'incidence du cancer augmente de façon très importante avec l'âge. Une augmentation exponentielle a lieu à partir de la moitié de la vie [14]. Le temps est aussi un facteur critique pour la biologie cellulaire. Les cellules normales ne se divisent pas indéfiniment en raison de la sénescence (Encadré : *Téломères et téломérasés*, p. 109). Les cellules sénescées ne peuvent plus être stimulées pour se diviser, elles deviennent

résistantes à la mort cellulaire par apoptose et acquièrent des fonctions différenciées. La sénescence peut aussi être un mécanisme anti-cancéreux qui limite l'accumulation des mutations. Cependant, lorsqu'elles sont maintenues en culture, les cellules traitées par des cancérogènes chimiques ou infectées par des virus oncogènes peuvent éviter d'entrer en sénescence et proliférer indéfiniment. On parle alors de populations cellulaires 'transformées', et lorsqu'elles sont maintenues en culture encore plus longtemps, ces cellules préalablement normales acquièrent les mêmes caractéristiques que les cellules cultivées à partir de tumeurs malignes. Ces altérations des caractéristiques de croissance, entre autres, sont reconnues comme les équivalents expérimentaux de la cancérogenèse multi-étapes par laquelle les tumeurs se développent chez l'animal ou l'homme sain. La base génétique de la sénescence et ses relations à la malignité font l'objet d'une recherche intensive [15].

Prévention du cancer

L'importance de la cancérogenèse multi-étapes ne se limite pas à simplifier notre compréhension de la manière dont se déroule la transition d'une croissance cellulaire normale à une croissance cellulaire maligne. Les études cellulaires

fondamentales mentionnées plus haut servent de base à la prévention du cancer (voir Chapitre 4). Le fait que des types de morphologie et de croissance cellulaires particuliers précèdent l'émergence d'une population cellulaire résolument maligne est à l'origine de la prévention secondaire du cancer.

A ce sujet, on notera par exemple la détection de polypes dans le côlon (fig. 3.5) et la modification morphologique sur laquelle se base le frottis cervico-vaginal (test de Papanicolaou) pour la détection précoce du cancer du col de l'utérus. En outre, des interventions diététiques ou pharmaceutiques destinées à prévenir ou à réparer ces lésions constituent les fondements de la chimioprévention [16]. Encore plus importantes, les connaissances des bases génétiques à l'origine de la croissance tumorale devraient offrir de nouveaux critères pour la détermination individuelle du diagnostic et du pronostic. Les mécanismes, dont on sait aujourd'hui qu'ils interviennent dans la prolifération des cellules cancéreuses, fournissent un point de départ pour le développement de thérapies nouvelles et plus efficaces, dépourvues des effets secondaires qui affligent actuellement souvent les patients atteints d'un cancer [17].

REFERENCES

- Foulds L, ed. (1969) *Neoplastic Development*, Vol. 1, London, Academic Press.
- Correa P (1996) Morphology and natural history of cancer precursors. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, New York, Oxford University Press, 45-64.
- Ito N, Imaida K, Asamoto M, Shirai T (2000) Early detection of carcinogenic substances and modifiers in rats. *Mutat Res*, 462 : 209-217.
- Weinstein IB (1982) Carcinogenesis as a multistage process—experimental evidence. In: Bartsch H, Armstrong B, eds, *Host Factors in Human Carcinogenesis (IARC Scientific Publications No. 39)* Lyon, IARC Press, 9-25.
- Vainio H, Magee PN, McGregor DB, McMichael AJ, eds (1992) *Mechanisms of Carcinogenesis in Risk Identification (IARC Scientific Publications No. 116)*, Lyon, IARC Press.
- Yamasaki H, Ashby J, Bignami M, Jongen W, Linnainmaa K, Newbold RF, Nguyen-Ba G, Parodi S, Rivedal E, Schiffmann D, Simons JW, Vasseur P (1996) Nongenotoxic carcinogens: development of detection methods based on mechanisms: a European project. *Mutat Res*, 353: 47-63.
- Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, Nakamura Y, White R, Smits AM, Bos JL (1988) Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*, 319: 525-532.
- Balmain A, Harris CC (2000) Carcinogenesis in mouse and human cells: parallels and paradoxes. *Carcinogenesis*, 21: 371-377.
- Evan GI, Vousden KH (2001) Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature*, 411: 342-348.
- Loeb LA (2001) A mutator phenotype in cancer. *Cancer Res*, 61: 3230-3239.
- Hahn WC, Counter CM, Lundberg AS, Beijersbergen RL, Brooks MW, Weinberg RA (1999) Creation of human tumour cells with defined genetic elements. *Nature*, 400: 464-468.
- Esteller M, Corn PG, Baylin SB, Herman JG (2001) A gene hypermethylation profile of human cancer. *Cancer Res*, 61: 3225-3229.
- Marnett LJ, Plataras JP (2001) Endogenous DNA damage and mutation. *Trends Genet*, 17: 214-221.
- Armitage P, Doll R (1954) The age distribution of cancer and a multistage theory of carcinogenesis. *Br J Cancer*, 8: 1-12.
- Wynford-Thomas D (1999) Cellular senescence and cancer. *J Pathol*, 187: 100-111.
- Bartsch H (2000) Studies on biomarkers in cancer etiology and prevention: a summary and challenge of 20 years of interdisciplinary research. *Mutat Res*, 462: 255-279.
- Kallioniemi OP, Wagner U, Kononen J, Sauter G (2001) Tissue microarray technology for high-throughput molecular profiling of cancer. *Hum Mol Genet*, 10: 657-662.

ACTIVATION DES AGENTS CANCEROGENES ET REPARATION DE L'ADN

RESUME

> Beaucoup de cancérrogènes chimiques nécessitent une activation spontanée ou enzymatique pour produire des intermédiaires réactifs qui se lient à l'ADN. Les adduits de cancérrogènes à l'ADN qui en résultent peuvent être éliminés de l'ADN par différents processus de réparation à médiation enzymatique.

> Dans les cellules et les tissus présentant une déficience de la capacité de réparation de l'ADN, la réplication de l'ADN endommagé par des cancérrogènes peut aboutir à la mutation de gènes qui régulent la croissance cellulaire et la différenciation dans les populations de cellules cibles. Ces modifications génétiques conduisent généralement à une instabilité génétique progressive qui aboutit à une croissance non contrôlée, à une déficience de la différenciation, à l'invasion et aux métastases.

Des études expérimentales sur des rongeurs et des cellules en culture ont conduit à la classification des cancérrogènes chimiques en deux grandes catégories: génotoxiques et non-génotoxiques. Les cancérrogènes génotoxiques modifient la structure de l'ADN, principalement par des liaisons covalentes aux sites nucléophiles. Ces lésions, c'est-à-dire l'entité chimique du cancérrogène lié à l'ADN, sont appelées 'adduits' à l'ADN. La réplication de l'ADN contenant des adduits non réparés peut soit engendrer des modifications de séquences (mutations) dans les molécules d'ADN filles nouvellement synthétisées, soit des réarrangements de l'ADN qui se manifestent par des aberrations chromosomiques.

Cet événement génétique irréversible et critique peut ainsi déboucher sur la fixation de la modification structurelle originale dans l'ADN, ce qui se traduit par la présence d'une lésion génétique permanente et transmissible, ou par la perte

des informations génétiques via des altérations chromosomiques. Cette modification héréditaire, à laquelle on fait parfois référence comme à l'étape 'd'initiation' du processus tumorigène (fig. 3.7), peut perturber le contrôle de la croissance dans la cellule affectée.

Activation des cancérrogènes

La première indication d'une association de certains cancers à l'exposition à des produits chimiques fut mise en évidence à partir d'observations faites par des cliniciens au XVIIIème et au XIXème siècles. Le domaine de la cancérogenèse chimique expérimentale est né en 1915 avec les expériences de Yamagiwa et Ichikawa, qui ont démontré que l'application de goudron sur des oreilles de lapins induisait des tumeurs cutanées. Dans les années 1940, des expériences sur la peau de souris ont établi l'évolution par étapes du cancer et ont permis de définir deux classes d'agents, les initiateurs et les promoteurs [1]. La plupart des cancérrogènes sont soumis au métabolisme qui aboutit à leur élimination, mais au cours duquel des intermédiaires réactifs sont générés. Cette activation métabolique a pour résultat la modification des macromolécules cellulaires (acides nucléiques et protéines) [2]. Par conséquent, des tests de mutagénicité utilisant des bactéries et des cellules mammaliennes en culture ont été mis au point et sont largement utilisés pour identifier des cancérrogènes potentiels. Il n'est toutefois pas possible de démontrer que tous les produits chimiques connus pour provoquer le cancer se lient à l'ADN et dès lors de les classer comme 'génotoxiques'. L'activation de cancérrogènes chimiques dans le tissu mammalien est principalement le résultat de l'oxydation par les mono-oxygénases microsomaux (cytochromes P450, enzymes de phase I). Les cytochromes P450 sont situés dans le réticulum endoplasmique (membranes internes de la cellule) et constituent une superfamille protéique; on en connaît actuellement environ 50 chez l'homme.

Les produits d'oxydation sont des substrats pour d'autres familles d'enzymes (transférases, enzymes de phase II) qui lient les résidus cancérrogènes à un groupement glutathione, acétyle, glucuronide ou sulfate. Les conjugués résultants sont hydrophiles et peuvent ainsi être facilement excrétés. Les métabolites électrophiles cancérrogènes se présentent comme des produits intermédiaires de ces réactions métaboliques. Les voies métaboliques sont bien caractérisées pour les principales classes de cancérrogènes chimiques (fig. 3.8), englobant les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les amines aromatiques, les N-nitrosamines, les aflatoxines et les halogénures de vinyle qui donnent des espèces électrophiles par activation de la phase I [3]. D'autres voies métaboliques sont connues. A titre d'illustration, les dihaloalcanes sont activés en des métabolites cancérrogènes par les glutathion-S-transférases.

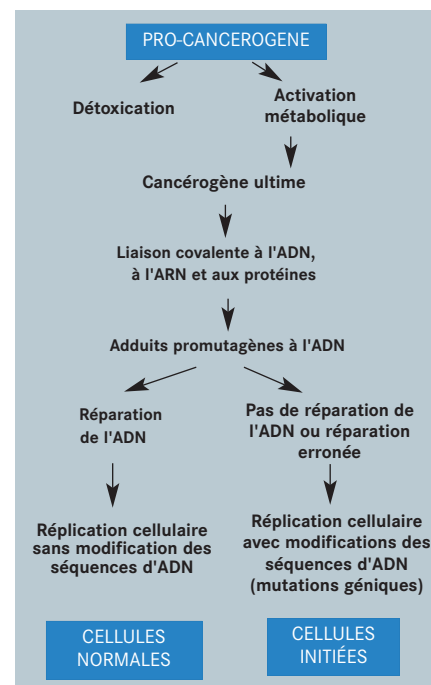


Fig. 3.7 Etapes critiques du processus d'initiation induit par des produits chimiques génotoxiques

La compréhension des interactions cancérogènes-ADN (fig. 3.9) provient largement de la mise au point de méthodes sensibles et spécifiques de détermination des adduits à l'ADN [4]. Les méthodes les plus fréquemment employées sont les dosages immunologiques utilisant des anti-sérums ou anticorps spécifiques de l'adduit, le post-marquage au p^{32} , la spectroscopie de fluorescence, la détection électrochimique et la spectrométrie de masse. La mesure des adduits cancérogènes-ADN chez les rongeurs a révélé

des corrélations entre la concentration en cancérogènes dans l'environnement, les teneurs en adduits à l'ADN dans les tissus où les tumeurs peuvent se développer, et l'incidence du cancer. On a par conséquent admis que les adduits à l'ADN pouvaient être utilisés comme des indicateurs de l'exposition biologique réelle, et par conséquent du risque cancérogène pour l'homme [5]. L'analyse des adduits à l'ADN reste toutefois difficile dans les cellules et les tissus humains en raison des taux vraiment très faibles d'adduits présents dans

l'ADN (le plus souvent un adduit pour 10^7 à 10^8 nucléotides parents). Les activités enzymatiques intervenant dans le métabolisme des cancérogènes varient beaucoup d'un individu à l'autre en raison des processus d'induction et d'inhibition ou des polymorphismes génétiques qui peuvent les modifier. Ces variations peuvent affecter la formation des adduits cancérogènes-ADN, conjointement avec d'autres déterminants génétiques qui régulent la réparation de l'ADN ou le contrôle du cycle cellulaire, par

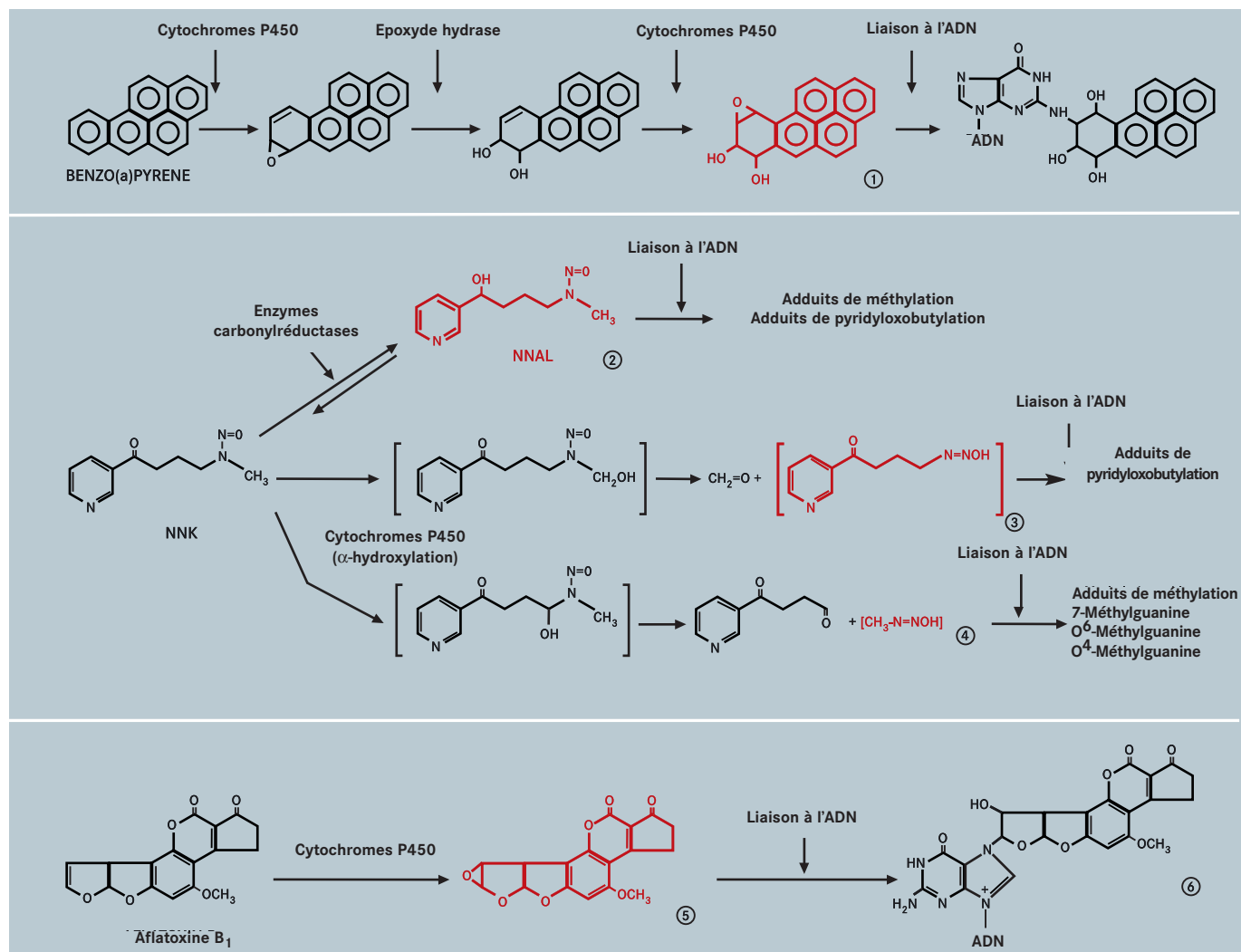


Fig. 3.8 Activation cancérogène par les enzymes mammaliennes : les réactions catalysées au cours du métabolisme du benzo[a]pyrène et du NNK (4-(méthyl-nitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone), tous les deux contenus dans le tabac, et de l'aflatoxine B₁, produisent des intermédiaires réactifs (cancérogènes ultimes, en rouge, qui se lient à l'ADN. D'autres mécanismes de réaction conduisant à la formation de glucuronides et d'autres esters, qui sont excrétés, ne sont pas illustrés. 1. Benzo(a)pyrène-7,8-diol-9,10-époxyde; 2. 4-(Méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol; 3. Diazohydroxyde; 4. Diazohydroxyde 5. Aflatoxine B₁-8,9-oxyde; 6. 2,3-Dihydro-2-(N'-guanyl)-3-hydroxyaflatoxine B₁

exemple, et qui peuvent ainsi avoir un impact sur les conséquences de l'exposition à des agents endommageant l'ADN et influencer le risque de cancer chez différents individus [6]. Beaucoup d'études ont essayé de corréler les polymorphismes génétiques, les teneurs en adduits et le risque de cancer dans des populations humaines (*Les prédispositions génétiques*, p. 71). Ces études ont jusqu'à présent fourni certaines corrélations concernant la prédiction des risques au niveau de la population. Cependant, en raison du grand nombre d'enzymes et de polymorphismes impliqués, des études à grande échelle et des analyses à haut débit (basées sur des biopuces à ADN, par exemple) seront nécessaires pour élucider totalement la nature complexe de ces interactions gènes-environnement.

Spectres de mutations

Comme cela a été indiqué, il est possible d'utiliser des adduits à l'ADN et aux protéines comme marqueurs précoces de l'exposition aux cancérogènes. Cependant, les adduits ne persistant que peu de temps (quelques heures à quelques jours pour les adduits à l'ADN, quelques semaines à quelques mois pour les

adduits à l'albumine ou à l'hémoglobine), leur utilité en tant que marqueurs d'exposition est limitée. Les mutations des gènes spécifiques peuvent être utilisées comme des 'biomarqueurs' à plus long terme des effets biologiques précoces ou de la maladie [7]. En effet, les spectres de mutations sont probablement le seul marqueur biologique qui puisse être caractéristique d'une exposition passée à un agent ou un mélange cancérogène. L'étude de ces mutations facilitera de plus en plus l'identification de ces agents étiologiques lors des études portant sur la prédiction du risque et la prévention du cancer. Les spectres de mutations peuvent être analysés soit dans les tissus normaux (y compris les cellules sanguines), soit dans les tissus tumoraux. L'analyse des mutations dans les tissus normaux reste difficile parce que la cellule mutante ou l'ADN mutant doit être identifié(e) au milieu d'un très grand nombre de cellules non mutantes, ou d'ADN non mutant, et une étape de sélection ou d'enrichissement est alors nécessaire. En revanche, les mutations des cellules tumorales favorisent souvent la croissance et sont amplifiées en raison de l'expansion clonale de la population de cellules tumorales.

Certains gènes sont des marqueurs adaptés ('rapporteurs) de l'induction d'une mutation chez l'animal de laboratoire et chez l'homme. Ainsi, le gène de l'hypoxanthine-guanine phosphoribosyl-transférase (gène *HPRT*), lorsqu'il est inactivé par mutation, rend les cellules résistantes à l'inhibition de la croissance par la 6-thioguanine. Il est par conséquent possible d'isoler ces cellules mutantes en les cultivant en présence de cet agent. Des études chez l'homme ont associé l'augmentation de la fréquence des mutations du gène *HPRT* (mesurées dans les lymphocytes circulants) à l'exposition à des agents génotoxiques environnementaux. Cependant, contrairement aux observations faites chez les rongeurs, chez lesquels les profils des mutations reflètent souvent des lésions de l'ADN relativement extrêmes qui les ont induits, les spectres de mutations caractéristiques du gène *HPRT* (c'est-à-dire les types et les positions des modifications de bases à l'intérieur de la séquence d'ADN du gène *HPRT*) sont plus difficiles à observer chez l'homme.

L'identification des oncogènes et des gènes suppresseurs de tumeur (*Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur*, p. 97) a permis de caractériser les mutations génétiques plus directement associées à la cancérogenèse. La famille d'oncogènes *RAS* fut l'une des premières à avoir été reconnue porteuse de mutations dans une grande variété de cancers humains. Le gène *p53* est le gène suppresseur de tumeur le plus souvent altéré dans le cancer humain, sachant qu'il est muté dans plus de 50 % de pratiquement tous les types de tumeurs. Une grande base de données de toutes les mutations de *p53* a été créée. On a identifié des spectres de mutations qui mettent en évidence l'action directe des cancérogènes environnementaux dans le développement de certains cancers (il est possible dans ce cas-là d'établir une relation causale entre le cancer et une exposition passée à un agent cancérogène précis). Ces mutations, qui pourraient en principe être utilisées pour identifier l'exposition à des agents particuliers, ont été dénommées mutations 'caractéristiques'.

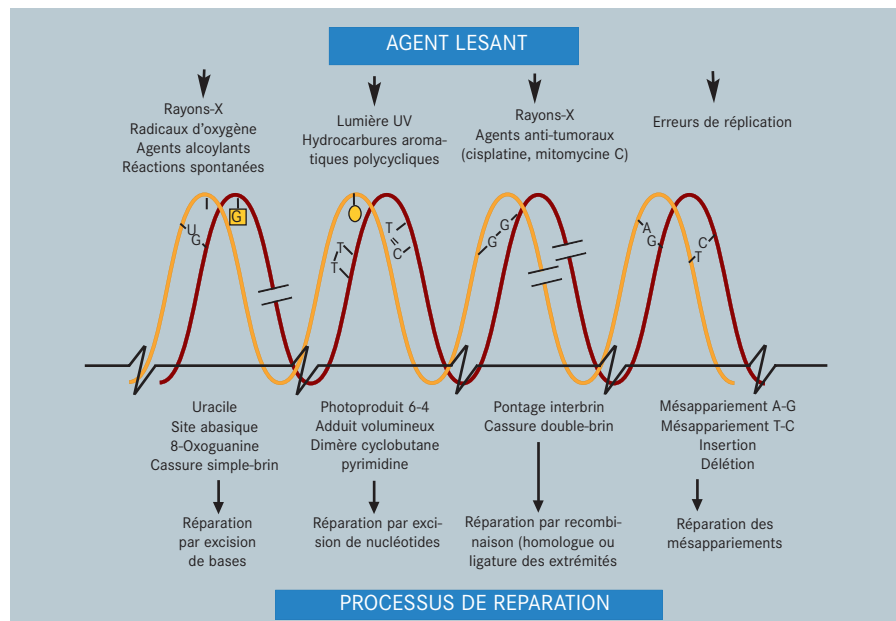


Fig. 3.9 Agents lésant fréquemment l'ADN, exemples de lésions sur l'ADN induites par ces agents et principaux mécanismes de réparation de l'ADN, responsables de la suppression de ces lésions.

Elles résultent de la formation d'adduits à l'ADN spécifiques. Par exemple, des mutations de *p53*, caractéristiques de l'agent étiologique connu ou suspecté, apparaissent dans le cancer du poumon (peut-être attribuées au benzo[a]pyrène présent dans la fumée de tabac) et dans les carcinomes hépatocellulaires (dus à l'aflatoxine B₁ dans la nourriture contaminée) (encadré: *Variations géographiques des spectres de mutation*, p. 103). Il n'est cependant pas toujours pratique d'obtenir de l'ADN de tissu sain pour analyser les mutations potentiellement tumorigènes, étant donné qu'il est nécessaire d'avoir recours à des procédés d'échantillonnage invasifs. Heureusement, les produits protéiques des gènes mutés, voire l'ADN muté lui-même, peuvent être détectés et mesurés dans les liquides corporels ou les sécrétions comme le plasma sanguin, qui ont été en contact avec le tissu malin. Des mutations caractéristiques présumées ont aussi été identifiées dans des tissus 'normaux' (non pathologiques mais contenant probablement des cellules initiées) d'individus exposés. Par exemple, la mutation de *p53* associée à une exposition à l'aflatoxine B₁ a été découverte dans le tissu hépatique et dans l'ADN plasmatique de sujets sains (non cancéreux) qui avaient consommé de la nourriture contaminée par les aflatoxines. Par conséquent, les mutations des gènes du cancer pourraient être utilisées, dans certains cas, comme des indicateurs précoces du risque avant le diagnostic de la maladie.

Réparation de l'ADN

Les 3 x 10⁹ nucléotides de l'ADN à l'intérieur de chaque cellule humaine sont constamment exposés à un ensemble d'agents lézants à la fois d'origine environnementale (exogène), comme les rayons du soleil ou la fumée de tabac, et d'origine endogène, comme l'eau ou l'oxygène [8] (Tableau 3.2). Ce scénario requiert une surveillance constante pour que les nucléotides endommagés soient éliminés et remplacés, avant que leur présence dans un brin d'ADN ne conduise à l'apparition de mutations [9]. La restauration de la structure normale de l'ADN est réalisée dans les cellules humaines

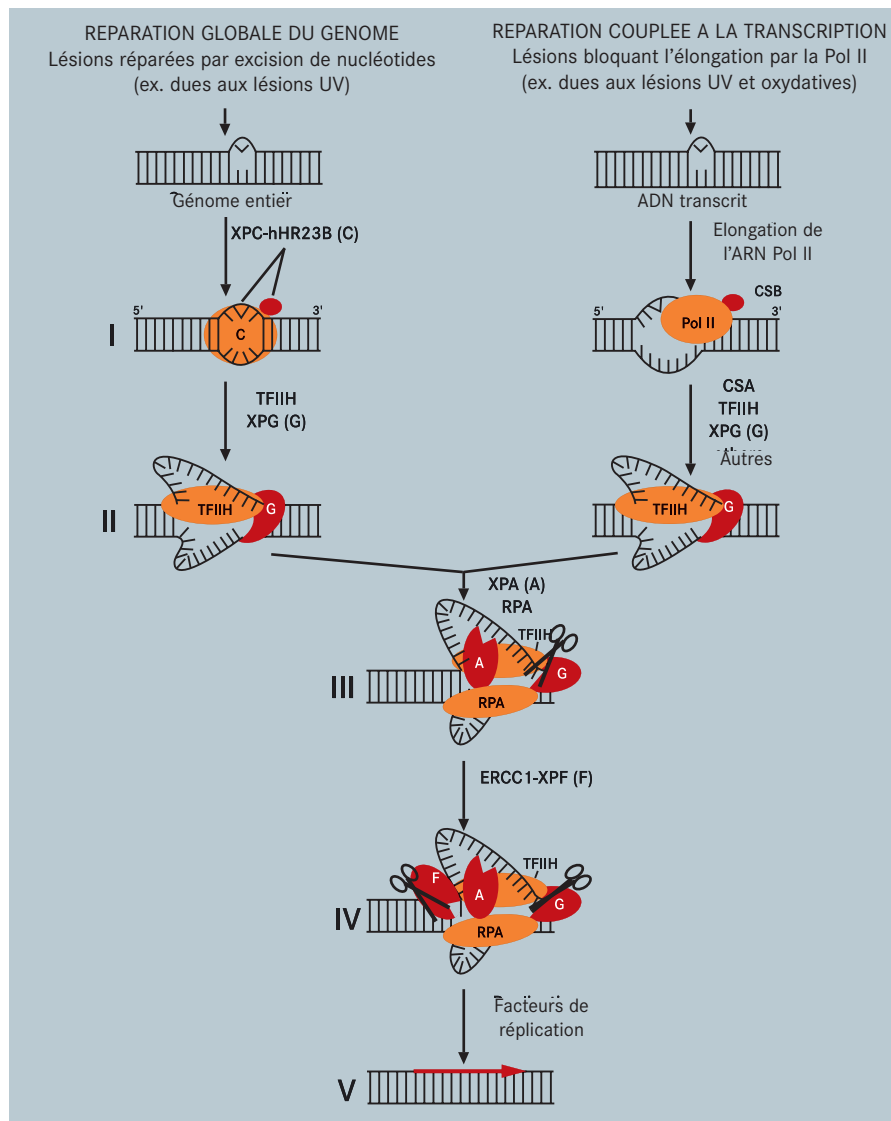


Fig. 3.10 Réparation par excision de nucléotides (NER). Deux voies de NER sont prédominantes pour éliminer l'ADN lésé par la lumière UV et par les cancérogènes. Dans la NER globale du génome, la lésion est reconnue par les protéines XPC et hHR23B, alors que dans la NER couplée à la transcription des gènes codant pour des protéines, la lésion est reconnue lorsqu'elle bloque l'ARN polymérase II. Après la reconnaissance, les deux voies sont similaires. Les hélicases XPB et XPD du facteur de transcription à multiples sous-unités TFIIH déroulent l'ADN autour de la lésion (II). La protéine de liaison simple brin RPA stabilise la structure intermédiaire (III). XPG et ERCC1-XPF clivent les bords du brin endommagé, générant un oligonucléotide à 24-32 bases contenant la lésion (IV). Le mécanisme de réplication de l'ADN procède alors à la ligation des extrémités libres (V).

par l'une des quelques enzymes de réparation de l'ADN qui excisent les bases endommagées ou inadaptées et les remplacent par une séquence nucléotidique normale. Dans ce cas, on parle de 'réparation par excision'. Deux voies de répara-

tion principales fonctionnent de cette manière: la 'réparation par excision de bases' qui opère principalement sur des modifications provoquées par des agents endogènes, et la 'réparation par excision de nucléotides' qui supprime les lésions

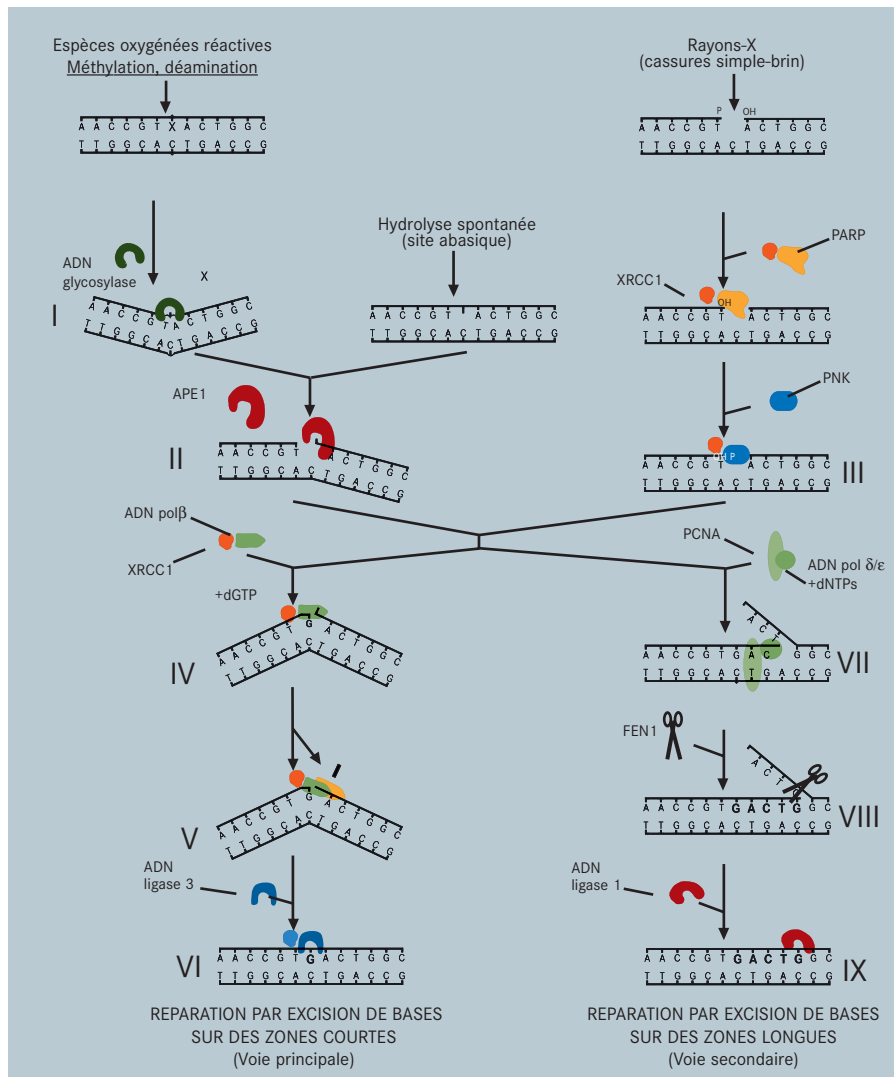


Fig. 3.11 Etapes de la réparation par excision de bases. Un grand nombre de glycosylases sont impliquées, chacune d'entre elles s'occupant d'un spectre de lésions relativement étroit. La glycosylase comprime le squelette de l'ADN pour propulser la base suspecte hors de l'hélice d'ADN. La base endommagée est clivée à l'intérieur de la glycosylase, produisant un site 'abasique' (I). L'endonucléase APE 1 clive le brin d'ADN au site abasique (II). Dans la réparation de cassures simple-brin, la poly(ADP-ribose)polymérase (PARP) et la polynucléotide kinase (PNK) peuvent être impliquées. Dans la voie de réparation sur des zones courtes, l'ADN polymérase β remplit le vide laissé par le nucléotide unique et les extrémités de la cassure simple brin sont ligaturées par l'ADN ligase 3. La voie de réparation sur des zones longues requiert l'antigène nucléaire de prolifération cellulaire (PCNA), et les polymérases β, ε et δ remplissent le vide laissé par les 2 à 10 nucléotides. La flap endonucléase (FEN-1) retire le fragment d'ADN contenant la lésion et les extrémités du brin sont ligaturées par l'ADN ligase 3.

induites par des mutagènes environnementaux. La lumière ultraviolette est probablement le mutagène exogène le plus courant auquel les cellules humaines sont exposées, et l'importance de la voie de réparation par excision de nucléotides dans la pro-

tection contre la cancérogenèse induite par les UV est clairement démontrée dans la pathologie héréditaire 'xeroderma pigmentosum'. Les individus affectés par cette maladie sont dépourvus de l'une des enzymes impliquées dans la réparation par excision de

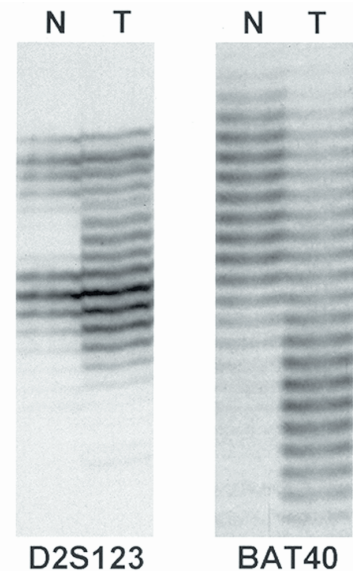


Fig. 3.12 Dans le génome humain, de petites séquences d'ADN sont répétées plusieurs fois à différents endroits. Elles sont appelées 'microsatellites'. Dans l'ADN d'un patient présentant un cancer colorectal héréditaire sans polypose, le nombre de ces répétitions des microsatellites est modifié. Remarquez la différence entre le motif des microsatellites dans un tissu normal (N) et dans un tissu tumoral (T) du même patient. Cette instabilité des microsatellites est due à des erreurs post-réplcatives de réparation des mésappariements de l'ADN.

nucléotides et présentent un risque 1000 fois supérieur de développer un cancer de la peau après une exposition solaire par rapport aux individus normaux. Les gènes en question ont été appelés *XPA*, *XPB*, etc. [10].

L'un des plus grands exploits des dernières décennies a été l'isolation et la caractérisation des gènes et de leurs produits protéiques, impliqués dans la réparation par excision de bases et dans la réparation par excision de nucléotides. Il est devenu évident que certaines protéines ainsi identifiées n'étaient pas exclusivement impliquées dans la réparation de l'ADN, mais jouaient aussi un rôle à part entière dans d'autres processus cellulaires tels que la réplication et la recombinaison de l'ADN.

Réparation par excision

La première étape dans la réparation par excision de bases et dans la réparation par excision de nucléotides est la

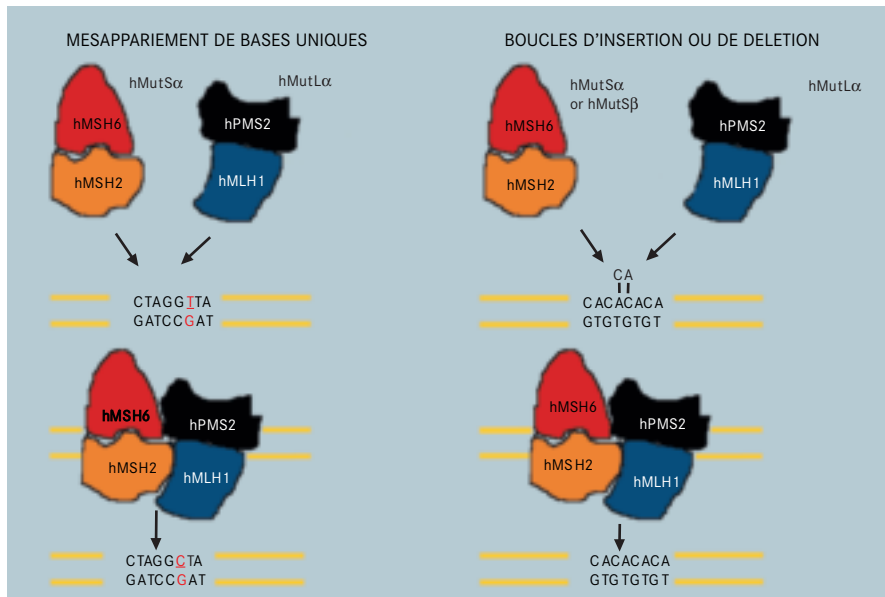


Fig. 3.13 Voies de réparation des mésappariements: après la synthèse de l'ADN, les erreurs d'appariement des bases qui ont échappé à la fonction de correction de l'ADN polymérase sont reconnues par les protéines de réparation des mésappariements.

reconnaissance d'une modification dans l'ADN par des enzymes qui détectent soit des formes spécifiques de lésions, soit une distorsion dans l'hélice d'ADN. La reconnaissance d'une lésion est suivie d'une étape d'excision au cours de laquelle l'ADN contenant le nucléotide modifié est supprimé. La fermeture du brin d'ADN par synthèse et ligation des extrémités libres

termine le processus de réparation de l'ADN.

La réparation par excision de nucléotides peut avoir lieu dans les régions non transcrites (ne codant pas pour des protéines) de l'ADN (fig. 3.10, étapes I à V). Une distorsion de l'ADN est reconnue, probablement par la protéine XPC-hHR23B (I). Une structure de bulle ouverte

se forme alors autour de la lésion lors d'une réaction qui fait appel aux activités hélicases ATP-dépendantes de XPB et de XPD (deux des sous-unités de TFIIH) et qui recrute aussi XPA et RPA (II-III). Les nucléases XPG et ERCC1-XPF excisent et libèrent un oligonucléotide de 24 à 32 résidus (IV), la fermeture du brin d'ADN est réalisée par des polymérases (POL) ϵ et δ PCNA-dépendantes et les extrémités libres sont ligaturées par une ADN-ligase, que l'on présume être *LIG1* (V). La réparation par excision de nucléotides dans des régions qui sont transcrites (et qui, par conséquent, codent pour des protéines) requiert l'action de TFIIH [11].

La réparation par excision de bases (fig. 3.11, étapes I à VI ou étapes III à IX) implique le retrait d'une seule base grâce au clivage de la liaison sucre-base par une ADN-glycosylase spécifique de la lésion (par exemple, hNth1 ou l'uracile ADN-glycosylase) et l'incision par une nucléase apurinique/aprimidinique (AP1 humain) [12]. La fermeture du brin d'ADN peut se faire par remplacement d'une seule base ou par re-synthèse de plusieurs bases dans le brin lésé, selon la voie utilisée.

Des formes plus complexes et moins habituelles des lésions de l'ADN, telles que des cassures d'ADN double-brin, des sites groupés de lésions de bases et des lésions non codantes qui bloquent le processus de réplication normal, sont

Agent	Région hypersensible aux mutations	Type de mutation (> = changement en)	Tumeurs associées
Benzo[a]pyrène (fumée de tabac)	Codons 157, 158, 248, 273	Transversions G>T	Poumon, larynx
Amino-4 biphényl (colorants aromatiques, fumée de tabac)	Codons 280, 285	Transversions G>C Transitions G>A	Vessie
Aflatoxine B ₁	Codon 249	AGG>AGT (arginine > sérine)	Carcinome hépatocellulaire
Ultraviolet (UV)	Codons 177-179, 278	Transitions C>T Transitions CC>TT	Cancer de la peau (pas le mélanome)
Chlorure de vinyle	Plusieurs codons	Transversions A>T	Angiosarcome du foie
Mécanisme endogène (favorisé par NO)	Codons 175, 248, 273, 282	Transitions C>T aux dinucléotides CpG	Cancers du colon, de l'estomac, du cerveau

Tableau 3.2 Spectres de mutations *p53* provoquées par des cancérogènes environnementaux ou des mécanismes endogènes

prises en charge par d'autres mécanismes. Les pathologies humaines héréditaires dans lesquelles les patients présentent une sensibilité extrême aux rayonnements ionisants et une réaction modifiée aux cassures de brins, comme l'ataxie télangiectasie et le syndrome de Nimègue, constituent des modèles utiles pour l'étude des enzymes réparatrices impliquées dans ces processus. En effet, si l'élucidation de la réparation par excision de bases et de la réparation par excision de nucléotides fut l'avancée la plus importante de la fin des années 1990, alors la compréhension de la réparation des cassures de brins sera probablement l'avancée la plus décisive de la décennie à venir. Ceci aura des conséquences considérables. Certains cancers sont souvent traités par radiothérapie (*Radiothérapie*, p. 284), mais un petit pourcentage de patients font preuve d'une sensibilité considérable à ce traitement, ce qui oblige à limiter le protocole de traitement pour éviter les réactions indésirables. Une meilleure compréhension des raisons de cette radiosensibilité, et notamment la caractérisation des enzymes impliquées dans la réparation des lésions de l'ADN produites par les rayonnements ionisants, peut déboucher sur une meilleure personnalisation des doses de radiothérapie pour les patients.

Autres voies de réparation

Les cellules humaines, comme les cellules eucaryotes et procaryotes, peuvent aussi réaliser une forme très spécifique de réparation des lésions, la conversion de l'adduit méthylé O⁶-méthylguanine en une base normale de l'ADN (fig. 3.14). L'O⁶-méthylguanine est une lésion due à une erreur de lecture: ni l'ARN-polymérase ni l'ADN-polymérase ne la 'lisent' correctement lorsqu'elles transcrivent ou répliquent une matrice d'ADN la contenant. Etant donné que cette base modifiée peut s'apparier à la fois avec la cyto-

sine (sa partenaire normale) et la thymine (une partenaire erronée), sa présence dans l'ADN peut donner lieu à des mutations de transition par un mésappariement des bases concernées. Une protéine spécifique, l'O⁶-alkylguanine-ADN-alkyltransférase, catalyse le transfert du groupe méthyle de la guanine vers un résidu d'acide aminé cystéine situé au site actif de la protéine [13]. Ce processus fidèle restaure l'ADN dans son état original, mais provoque l'inactivation des protéines réparatrices. Par conséquent, la réparation peut être saturée lorsque les cellules sont exposées à de hautes doses d'agents alcoylants, et la synthèse de la protéine transférase est nécessaire pour que la réparation puisse se poursuivre.

Les mésappariements de bases dans l'ADN provenant d'erreurs au cours de la réplication de l'ADN, par exemple l'appariement de la guanine à la thymine plutôt qu'à la cytosine, sont réparés par plusieurs voies impliquant soit des glycosylases spécifiques qui suppriment les bases mésappariées, soit la réparation de mésappariements sur de larges zones qui a recours à des homologues des gènes bactériens *MUTS* et *MUTL* (fig. 3.13). Les boucles de délétion ou d'insertion aux séquences microsatellites peuvent être reconnues par hMutS α (un hétérodimère de hMSH2 et de hMSH6) ou par hMutS β (un hétérodimère de hMSH2 et de hMSH3). Le recrutement ultérieur de hMutL α (un hétérodimère de hMLH1 et de hMLH2) sur l'ADN altéré cible la zone à réparer qui nécessite l'excision, la resynthèse, et la ligation. La reconnaissance d'événements de mésappariement d'un seul nucléotide requiert la fonction de hMutS α . Il est important que ces processus de réparation soient capables de différencier une base correcte d'une base incorrecte dans le mésappariement. Etant donné que les deux bases sont des constituants normaux de l'ADN, cette différenciation ne peut pas être réalisée par

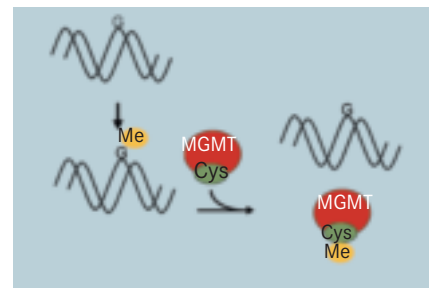


Fig. 3.14 Réparation de la O⁶-méthylguanine par la O⁶-alkylguanine-ADN-alkyltransférase.

une enzyme qui cherche dans l'ADN une lésion ou une structure qui n'est pas un constituant normal de l'ADN. Des défauts dans au moins quatre des gènes dont les produits sont impliqués dans la réparation du mésappariement, à savoir hMSH2, hMLH1, hPMS1 et hPMS2, ont été associés au cancer colorectal héréditaire non polyposique. Il s'agit de l'une des pathologies génétiques les plus courantes, qui affecte jusqu'à 1 individu sur 200 et peut représenter 4 à 13 % de tous les cancers colorectaux (*Cancer colorectal*, p. 200). Les individus atteints développent aussi des tumeurs de l'endomètre, des ovaires et d'autres organes. L'ADN des tumeurs cancéreuses colorectales héréditaires sans polyposé se caractérise par des instabilités au niveau des répétitions mono-, di-, et trinuécléotidiques qui sont courantes dans le génome humain (fig. 3.12). Cette instabilité peut aussi s'observer dans certaines cellules tumorales colorectales sporadiques. Elle est la conséquence directe d'altérations des protéines impliquées dans la réparation des mésappariements [14]. D'une manière générale, l'instabilité génomique est considérée comme un indicateur de la croissance des cellules malignes, et comme un déterminant fondamental de la nature de celle-ci.

REFERENCES

1. Miller EC, Miller JA (1979) Milestones in chemical carcinogenesis. *Semin Oncol*, 6: 445-460.
2. Miller JA, Miller EC (1977) Ultimate chemical carcinogens as reactive mutagenic electrophiles. In: Hiatt HH, Watson, JD, Winsten, JA eds, *Origins of Human Cancer* (Book B), Cold Spring Harbor, Cold Spring Harbor Laboratory, 605-627.
3. Guengerich FP (2000) Metabolism of chemical carcinogens. *Carcinogenesis*, 21: 345-351.
4. Hemminki K, Dipple A, Shuker DEG, Kadlubar FF, Segerbäck D, Bartsch H, eds (1994) *DNA Adducts. Identification and Biological Significance* (IARC Scientific Publications No. 125), Lyon, IARC Press.
5. Toniolo P, Boffetta P, Shuker DEG, Rothman N, Hulka B, Pearce N, eds (1997) *Application of Biomarkers in Cancer Epidemiology* (IARC Scientific Publications No. 142), Lyon, IARC Press.
6. Vineis P, Malats N, Lang M, d'Errico A, Caporaso N, Cuzick J, Boffetta P, eds (1999) *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer* (IARC Scientific Publications No. 148), Lyon, IARC Press.
7. McGregor DB, Rice JM, Venitt S, eds (1999) *The Use of Short- and Medium-Term Tests for Carcinogens and Data on Genetic Effects in Carcinogenic Hazard Evaluation* (IARC

Scientific Publications No. 146), Lyon, IARC Press.

8. Friedberg EC, Walker GC, Siede W, eds (1995) *DNA Repair and Mutagenesis*, Washington DC, ASM Press.
9. Lindahl T (2000) Suppression of spontaneous mutagenesis in human cells by DNA base excision-repair. *Mutat Res*, 462: 129-135.
10. de Boer J, Hoeijmakers JH (2000) Nucleotide excision repair and human syndromes. *Carcinogenesis*, 21: 453-460.
11. Benhamou S, Sarasin A (2000) Variability in nucleotide excision repair and cancer risk: a review. *Mutat Res*, 462: 149-158.
12. Cadet J, Bourdat AG, D'Ham C, Duarte V, Gasparutto D, Romieu A, Ravanat JL (2000) Oxidative base damage to DNA: specificity of base excision repair enzymes. *Mutat Res*, 462: 121-128.
13. Pegg AE (2000) Repair of O⁶-alkylguanine by alkyltransferases. *Mutat Res*, 462: 83-100.
14. Pedroni M, Sala E, Scarselli A, Borghi F, Menigatti M, Benatti P, Percesepe A, Rossi G, Foroni M, Losi L, Di Gregorio C, De Pol A, Nascimbeni R, Di Betta E, Salerni B, de Leon MP, Roncucci L (2001) Microsatellite instability and mismatch-repair protein expression in hereditary and sporadic colorectal carcinogenesis. *Cancer Res*, 61: 896-899.

SITES INTERNET

Liste exhaustive des gènes de réparation de l'ADN humain:
<http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/291/5507/1284>

DNA Repair Interest Group (NCI):
<http://www.nih.gov:80/sigs/dna-rep/>

ONCOGENES ET GENES SUPPRESSEURS DE TUMEUR

RESUME

- > Les cellules humaines deviennent malignes suite à l'activation des oncogènes et à l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs. L'éventail des gènes impliqués varie de manière remarquable selon différentes localisations organiques.
- > Les oncogènes stimulent la prolifération cellulaire et peuvent être surexprimés par amplification génique (par exemple, *MYC*). En outre, les oncogènes peuvent être activés par des mutations (par exemple, la famille des gènes *RAS*).
- > Les gènes suppresseurs de tumeur sont le plus souvent inactivés par mutations génétiques d'un allèle (copie de gène), suivies d'une perte de l'allèle intact au cours de la réplication cellulaire (mécanisme dit de "double-frappe"). Ceci conduit à une perte de l'expression et à l'abolition de la fonction de suppression, particulièrement importante dans le contrôle du cycle cellulaire.
- > L'inactivation par mutation des gènes suppresseurs dans les cellules germinales est la cause sous-jacente de la plupart des syndromes tumoraux héréditaires. Le même type de mutation peut avoir lieu lors des mutations survenant tout au long de la vie d'un individu.

Définitions

La nature multi-étapes de la cancérogenèse est admise depuis longtemps (*Cancérogenèse multi-étapes*, p. 84). Ces 20 dernières années, des études expérimentales sur des animaux et des études pathologiques moléculaires ont convergé pour établir la notion selon laquelle chaque étape dans la transformation maligne est déterminée par un nombre limité de modifications dans un petit sous-ensemble de plusieurs milliers de gènes cellulaires [1]. Les termes 'oncogène' et 'gène suppresseur de tumeur' sont couramment utilisés pour identifier les

ensembles de gènes impliqués dans ces séquences d'événements [2]. Ces deux groupes de gènes sont extrêmement différents en termes de nature et de fonction. Un oncogène est un gène dont la fonction est activée dans le cancer. Un certain nombre de mécanismes cellulaires simples aboutissent à cette activation, dont les mutations ponctuelles qui activent une enzyme de manière constitutive, les délétions qui suppriment les régions régulatrices négatives des protéines, ou l'augmentation de l'expression qui résulte de la dérégulation du promoteur ou de la multiplication du nombre de copies du gène (phénomène dénommé 'amplification' [3]). L'activation d'un oncogène est un mécanisme dominant, étant donné que la modification d'un seul allèle est suffisante pour conférer un gain de fonction pour l'initiation ou la progression d'un cancer. L'homologue non activé d'un oncogène est parfois appelé 'proto-oncogène'. Un proto-oncogène est en fait un gène 'normal à tous égards, ayant souvent d'importantes fonctions dans le contrôle de la signalisation de la prolifération, de la différenciation, de la motilité et de la survie cellulaires.

Un gène suppresseur de tumeur est un gène dont la modification au cours de la cancérogenèse se traduit par la perte d'une propriété fonctionnelle essentielle pour le maintien de la prolifération cellulaire normale. La perte de fonction d'un gène suppresseur de tumeur est le plus souvent un mécanisme récessif. En effet, dans la plupart des cas, les deux copies du gène doivent être inactivées pour désactiver la fonction correspondante. L'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur se produit par la perte d'allèles (la plupart du temps par la perte de sections chromosomiques entières englobant plusieurs dizaines de gènes), par de petites délétions ou insertions qui brouillent le cadre de lecture du gène, par l'atténuation transcriptionnelle consécutive à l'altération de la région promotrice, ou par des mutations ponctuelles qui changent la nature de résidus essentiels à

l'activité de la protéine correspondante. On a récemment découvert que les gènes suppresseurs de tumeur pouvaient être sous-divisés en deux groupes principaux. Les gènes du premier groupe sont surnommés 'garde-barrières'. Leurs produits contrôlent les barrières qui se trouvent sur les voies signalétiques de la prolifération cellulaire. Essentiellement, les gènes garde-barrières sont des régulateurs négatifs du cycle cellulaire, agissant comme des 'freins' sur le contrôle de la division cellulaire. Les gènes du second groupe sont dénommés 'concierges', étant donné que leur principale fonction n'est pas de contrôler la vitesse ni la durée de la division cellulaire, mais plutôt sa précision. Les gènes concierges sont généralement impliqués dans la réparation de l'ADN et dans le contrôle de la stabilité génomique. Leur inactivation ne stimule pas la division cellulaire en soi, mais sensibilise la cellule pour qu'elle acquière rapidement d'autres modifications génétiques [4]. La combinaison de l'activation d'oncogènes et de l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur régit l'évolution du cancer. Les conséquences biologiques les plus évidentes de ces altérations sont la prolifération cellulaire autonome, l'augmentation de la capacité à acquérir des modifications génétiques dues à une

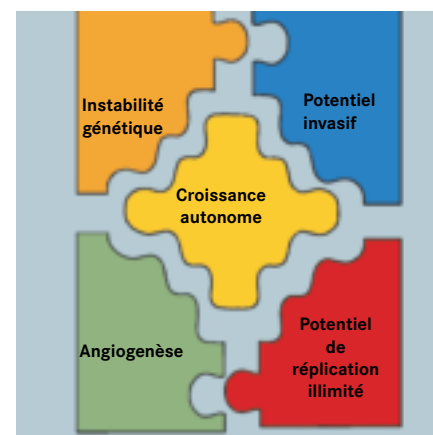


Fig. 3.15 Puzzle du cancer: une multitude de fonctions doivent être altérées pour que la tumorigenèse ait lieu.

dérégulation de la réparation de l'ADN, la capacité de croissance dans des conditions hostiles en raison d'une diminution de l'apoptose (*Apoptose*, p. 115), la capacité d'invasion locale des tissus et de formation de métastases à distance, la capacité d'activer la formation de nouveaux vaisseaux sanguins (angiogenèse). Ensemble, ces cinq phénomènes biologiques peuvent être caricaturés comme des pièces du 'puzzle du cancer' [5] (fig. 3.15). Aucun n'est suffisant à lui seul, mais le cancer survient lorsqu'ils interagissent dans une chaîne d'événements coordonnés, qui modifie profondément le schéma cellulaire normal de croissance et de développement.

Oncogènes humains courants

Plusieurs proto-oncogènes courants codent pour des composants des cascades moléculaires qui régulent la réponse cellulaire aux signaux mitogènes [6], à savoir les facteurs de croissance (par exemple, *TGFA*), les récepteurs des facteurs de croissance (par exemple, les récepteurs du facteur de croissance épidermique, *EGF* et son homologue proche, *ERBB2*), les molécules de transduction du signal couplées à des récepteurs (notamment, plusieurs petites protéines liant la guanosine triphosphate (GTP) situées sur la face interne de la membrane cellulaire, comme les différents membres de la famille *RAS*), les kinases (*SRC*, *ABL*, *RAF1*), les sous-unités régulatrices des kinases du cycle cellulaire (*CCND1* et *CCNA*), les phosphatases (*CDC25B*), les molécules anti-apoptotiques (*BCL2*) et les facteurs de transcription (*MYC*, *MYB*, *FOS*, *JUN*). La nomenclature peu pratique de ces gènes (encadré : *Dénomination des gènes et des protéines*, p. 102) s'inspire grandement de la manière dont ils ont été découverts et identifiés. Le gène *SRC*, par exemple, fut le premier oncogène identifié, en 1976, comme étant une version modifiée d'un gène cellulaire incorporé dans le génome d'un rétrovirus aviaire à fort pouvoir transformant, le virus du sarcome de Rous. Le gène *MYC* fut aussi initialement identifié dans le génome d'un rétrovirus aviaire responsable de la leucémie promyélocytaire. Les gènes *RAS* furent d'abord identifiés comme des gènes activés capables d'induire la formation de

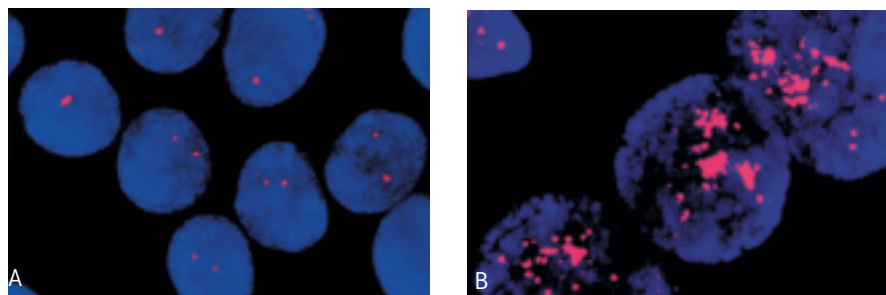


Fig. 3.16 Analyse du statut de l'oncogène *ERBB2* par hybridation *in situ* en fluorescence (FISH) avec une sonde *ERBB2* marquée à la rhodamine (rose). Dans les cellules de cancer du sein qui ne présentent pas d'amplification du gène, chaque noyau possède deux copies de *ERBB2* (A). Dans les cellules tumorales présentant une amplification importante du gène, on observe de nombreux signaux dans chaque noyau (B).

sarcomes du rat, et différents membres de la famille furent découverts dans différents rétrovirus murins, tels que le virus du sarcome de Harvey (*HRAS*) et le virus du sarcome de Kirsten (*KRAS*). Les oncogènes les plus couramment activés dans les cancers humains sont *ERBB2* (dans les cancers du sein et des ovaires), les membres de la famille *RAS* (notamment *KRAS* dans le cancer du poumon, les cancers colorectaux et pancréatiques, et *MYC* dans une grande variété de tumeurs telles que les cancers du sein et de l'œsophage, ainsi que dans certaines formes de leucémie aiguë et chronique). Ces trois exemples fournissent une excellente illustration de la diversité des mécanismes d'activation des oncogènes et de leurs conséquences sur la croissance et la division cellulaires.

ERBB2

Dans le cas de *ERBB2*, l'activation oncogène est pratiquement toujours le résultat de l'amplification du gène normal [7] (fig. 3.16).

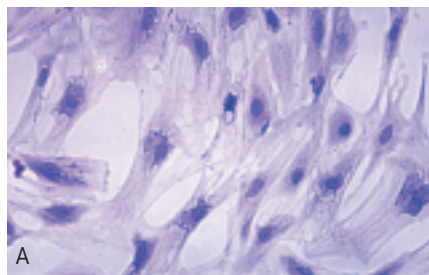


Fig. 3.17 Dans les cultures cellulaires, l'activation d'un seul oncogène peut se traduire par une modification de la morphologie, de "normale" (A), à "transformée" (B), et ceci correspond souvent à une modification des propriétés de croissance. La transformation maligne semble requérir la coopération d'au moins trois gènes.

Ce gène se situe à l'intérieur d'une région du génome qui est amplifiée dans environ 27 % des cancers du sein avancés, conduisant à une augmentation spectaculaire de la densité de la molécule à la surface cellulaire. *ERBB2* code pour une protéine transmembranaire ayant la structure d'un récepteur de la surface cellulaire, dont la partie intracellulaire a une activité tyrosine kinase. La surexpression de *ERBB2* entraîne l'activation constitutive du signal de phosphorylation de la tyrosine favorisant la croissance. L'élucidation de ce mécanisme a conduit à la mise au point d'anticorps neutralisants et d'inhibiteurs chimiques spécifiques de l'activité tyrosine kinase pour bloquer l'action de *ERBB2* dans un cadre thérapeutique.

RAS

Les gènes *RAS* se situent une étape en aval de *ERBB2* dans la cascade de signalisation de la croissance. Les produits protéiques des gènes *RAS* sont de petites protéines ancrées au côté cytoplasmique

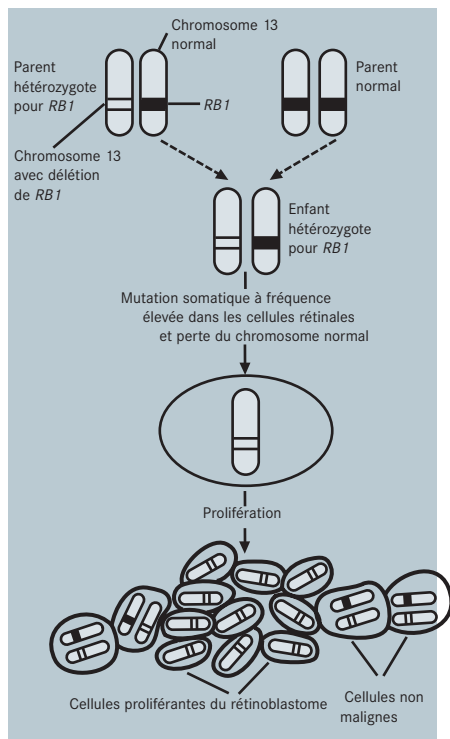


Fig. 3.18 Le gène du rétinoblastome est un paradigme pour les gènes suppresseurs de tumeur : si un enfant hérite d'une mutation ou d'une délétion d'une copie ('allèle') du gène du rétinoblastome, la copie normale restante a fréquemment tendance à perdre au milieu des cellules de la rétine, ce qui se traduit par la perte de fonction et la formation de tumeurs. Le diagramme illustre la perte de la totalité du chromosome normal, mais l'allèle normal peut aussi être perdu par mutation, délétion, conversion de gène ou recombinaison mitotique.

de la membrane plasmique par un fragment lipidique. Ils interagissent indirectement avec les tyrosines kinases activées et agissent comme des 'amplificateurs' pour augmenter la force du signal généré par l'activation des récepteurs de la surface cellulaire [8]. Dans leur forme active, les protéines ras lient la guanosine triphosphate (GTP) et catalysent son hydrolyse en guanosine diphosphate (GDP) en retournant à leur forme inactive. Les formes oncogènes des gènes *RAS* activés portent souvent des mutations faux-sens sur un nombre limité de codons dans le site de liaison à la GTP de l'enzyme, les rendant incapables d'hydrolyser la GTP et les piégeant ainsi sous leur forme active. L'activation des gènes *RAS* conduit la cellule à se comporter comme si les récepteurs couplés aux Ras, en amont, étaient constamment stimulés.

MYC

L'oncogène *MYC* peut être considéré comme un prototype de la famille de molécules qui se trouve à l'extrémité réceptrice des cascades de transduction du signal. *MYC* code pour un facteur de transduction qui est rapidement activé après la stimulation de la croissance et qui est nécessaire pour que la cellule entre dans le cycle [9]. Myc transactive un certain nombre d'autres gènes cellulaires et a une large gamme d'effets moléculaires (un phénomène qui peut expliquer l'activation de Myc dans différents types

de cellules cancéreuses). L'activation de Myc passe souvent par l'amplification de la région contenant le gène sur le chromosome 8, mais Myc est aussi couramment activé par translocation chromosomique dans certaines formes de leucémie B (*Leucémie*, p. 248).

BCL2

Le gène *BCL2* (activé dans les lymphomes B) représente un autre type d'oncogène. Initialement identifié comme un gène situé dans un point de cassure chromosomique dans certaines formes de leucémies, *BCL2* s'est avéré coder pour une protéine capable de rallonger la durée de vie d'une cellule en empêchant le déclenchement de la mort cellulaire programmée, ou apoptose [10] (*Apoptose*, p. 115). Des études biochimiques ont révélé que *BCL2* codait pour un régulateur de la perméabilité de la membrane mitochondriale. Les lésions mitochondriales et l'écoulement des composants mitochondriaux dans le cytoplasme représentent l'un des principaux signaux qui conduisent une cellule à l'apoptose. En aidant à maintenir fermés les mégacanaux mitochondriaux, la protéine Bcl-2 empêche cet écoulement et permet ainsi la survie des cellules qui auraient été autrement éliminées par un processus physiologique.

Gènes suppresseurs de tumeur: histoire d'un concept

Alors que l'étude des rétrovirus et des expériences de transfection de gènes furent les clés de la découverte des oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeur ont été identifiés par l'étude des grands virus à ADN et par l'analyse de syndromes tumoraux familiaux.

Rétinoblastome

En 1971, Knudsen a proposé l'hypothèse, aujourd'hui populaire, dite de 'double-frappe' pour expliquer le caractère héréditaire du rétinoblastome, type rare de tumeur de l'enfant [11, 12] (*Les prédispositions génétiques*, p. 71). Il a posé le postulat que, dans un milieu familial, les individus pouvaient n'hériter que d'une seule copie normale du gène (localisée par des études de liaison au chromosome 13q14), l'autre

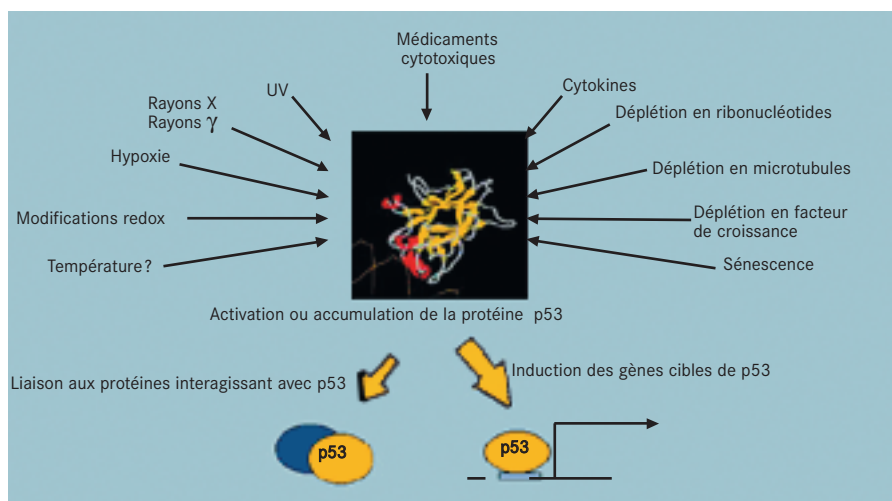


Fig. 3.19 Plusieurs types de stress biologiques entraînent une réponse déclenchée par p53.

étant soit perdue, soit partiellement effacée, soit inactivée d'une façon ou d'une autre. En conséquence, ces individus n'auraient besoin que d'une étape mutagène supplémentaire pour désactiver la copie restante du gène, perdant ainsi totalement la fonction correspondante (fig. 3.18). Il est possible aussi que ce même type de cancer survienne de manière sporadique. Cependant, dans ce cas, deux 'frappes' consécutives seraient nécessaires (événements mutagènes) pour inactiver les deux copies du gène dans la même cellule. Cette théorie a ouvert la voie au concept moderne de gènes suppresseurs de tumeur récessifs. Le gène responsable du rétinoblastome familial a été identifié en 1988 [13]. Le gène *RB1* code pour une protéine qui se lie aux facteurs de transcription et les inactive. Ces facteurs de transcription sont essentiels pour la progression du cycle cellulaire, remplissant ainsi les fonctions de 'frein' moléculaire sur la division cellulaire.

Grands virus à ADN

Parallèlement aux événements mis en évidence plus haut, il est devenu évident que beaucoup de virus à ADN associés au cancer codaient pour des protéines virales complexes qui sont capables de séquestrer et d'inactiver les protéines cellulaires [14]. C'est le cas d'un virus simien tumorigène, de plusieurs adénovirus et polyomavirus, et des formes oncogènes du virus du papillome humain (VPH). Dans le cas du SV40, le virus code pour une grande protéine (l'antigène grand T) qui se lie à deux protéines cellulaires, le produit du gène *RB1* (pRb) et une protéine ubiquitaire qui fut dénommée p53 sans grande imagination. Les VPH oncogènes, quant à eux, codent pour deux protéines distinctes, E7 (qui neutralise pRb) et E6 (qui neutralise p53). Il a ainsi été suggéré que pRb et p53 pouvaient avoir des fonctions similaires et complémentaires, opérant conjointement pour lutter contre la division cellulaire.

Le 'lien manquant' dans cet édifice conceptuel était la découverte de modifications du gène codant pour p53. Celle-ci a eu lieu en 1989, lorsqu'il est apparu que le gène *p53* était souvent muté et/ou délété dans un grand nombre de formes de can-

cers [15]. Il a été découvert, en 1991, que la perte héréditaire de *p53* était associée à un syndrome familial rare de cancers multiples, le syndrome de Li-Fraumeni, dans lequel les membres atteints de la famille souffrent d'une augmentation considérable de l'incidence de nombreux types de tumeurs [16]. A l'heure actuelle, environ 215 familles dans le monde touchées par ce syndrome ont été décrites et les mutations de p53 qu'elles présentent sont recensées dans une base de données gérée par le CIRC.

Gènes suppresseurs de tumeurs et syndromes cancéreux familiaux

La plupart des syndromes cancéreux familiaux sont hérités comme un caractère récessif, et correspondent à l'inactivation constitutive d'un important gène suppresseur de tumeur, comme décrit ci-dessus dans le cas du rétinoblastome familial. Au cours des 15 dernières années, un grand nombre de locus contenant des gènes suppresseurs de tumeur ont été identifiés par des études de liaison dans des familles prédisposées au cancer.

Cancer colorectal

On a découvert, dans les cancers colorectaux, deux différents syndromes cancéreux familiaux, associés à la modification constitutive de deux ensembles distincts de gènes suppresseurs de tumeur (*Cancer colorectal*, p. 200). Les patients souffrant d'une polypose adénomateuse familiale, une maladie qui prédispose à la survenue précoce du cancer du côlon, sont souvent porteurs de modifications sur une copie du gène *APC* (pour adenomatous

polyposis coli) [17]. Ce gène joue un rôle central dans la cascade de signalisation qui couple les récepteurs de la surface cellulaire, les molécules d'adhérence calcium-dépendantes, et les facteurs de transcription qui régulent la prolifération cellulaire. La perte de fonction du gène *APC* libère ces facteurs de transcription, un événement qui favorise non seulement la formation de polypes mais aussi leur transformation en adénomes et en carcinomes.

Cancer du sein

Deux gènes ont été identifiés comme étant impliqués dans le risque de cancer du sein familial, *BRCA1* et *BRCA2* [18]. Ces gènes codent pour de grandes protéines ayant des fonctions complexes dans plusieurs aspects de la régulation cellulaire, comme le contrôle du cycle cellulaire et la réparation de l'ADN. Cependant, la manière dont leur inactivation contribue au déclenchement ou à l'évolution du cancer du sein reste en grande partie inconnue.

Autres

Dans le cas de tumeurs de Wilms héréditaires, un type de cancer rare, le gène identifié code pour une protéine essentielle à la différenciation correcte du néphron. Ce rôle vraiment spécifique peut expliquer pourquoi la perte héréditaire de ce gène ne semble pas être associée à des cancers en d'autres sites.

Cette brève vue d'ensemble n'offre que quelques exemples de la diversité des gènes suppresseurs de tumeur, et il ne fait aucun doute qu'un grand nombre d'entre

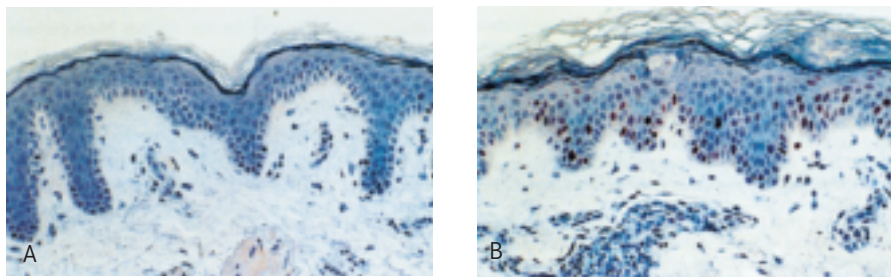


Fig. 3.20 Accumulation de p53 dans l'épiderme humain après exposition aux rayons du soleil. La peau non exposée ne présente pas d'immunocoloration de la protéine p53 (A). La peau exposée (B) présente une coloration nucléaire sombre et dense des cellules épidermiques en raison de l'immunocoloration positive de p53.

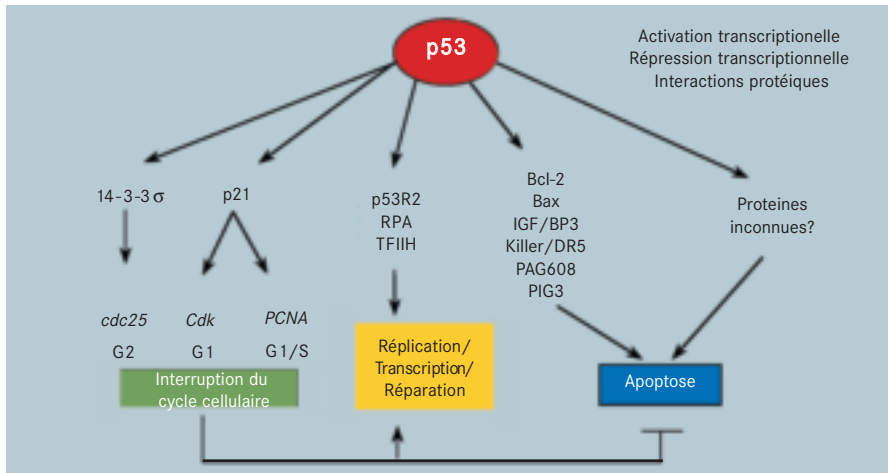


Fig. 3.21 Les voies signalétiques de réponses multiples sont déclenchées par l'accumulation de p53 dans le noyau cellulaire.

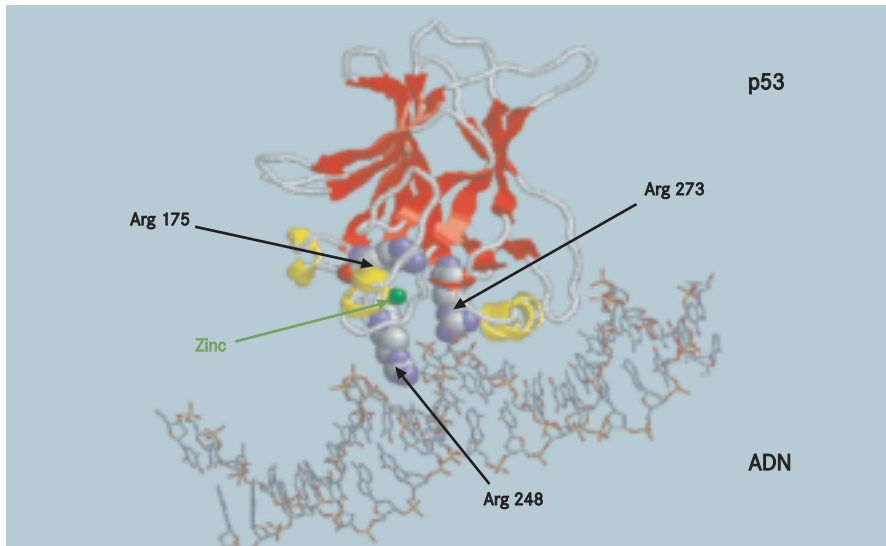


Fig. 3.22 Modélisation moléculaire d'une partie de la protéine p53 (domaine de liaison à l'ADN), illustrant ses interactions avec l'ADN. Les acides aminés marqués (arginine 175, 248, 273) sont importants dans le maintien de l'activité biologique et représentent des 'régions hypersensibles' pour les mutations impliquées dans le cancer. L'atome de zinc est nécessaire à la stabilisation de la structure tridimensionnelle complexe de l'oligomère de p53.

eux n'ont toujours pas été identifiés. Etant donné l'ampleur du concept de 'suppresseurs de tumeur', beaucoup de gènes codant pour des composants des voies signalétiques de réponse au stress sont capables de se comporter de cette manière (puisque leur altération peut empêcher les cellules de déclencher une réponse adéquate à des formes de stress génotox-

iques, potentiellement oncogènes). Les gènes responsables de maladies héréditaires complexes telles que l'ataxie télangiectasie ou xeroderma pigmentosum (*Activation des agents cancérigènes et réparation de l'ADN*, p. 89) appartiennent à cette catégorie [19]. Une modification de ces gènes se traduit par plusieurs défauts, y compris l'hypersensibilité aux rayonnements, et par conséquent, le

développement de cancers tels que les tumeurs cutanées.

Gènes suppresseurs de tumeurs et cancers sporadiques

Un grand nombre des gènes suppresseurs de tumeur associés à des syndromes cancéreux familiaux sont aussi mutés à des degrés variables dans plusieurs formes de cancers sporadiques. Cependant, deux d'entre eux, *p53* et *CDKN2A*, sont généralement modifiés dans la plupart des types de cancer.

p53, gardien du génome

Le gène *p53* code pour une phosphoprotéine de poids moléculaire de 53 000 daltons, qui s'accumule dans le noyau en réponse à différentes formes de stress, notamment aux lésions de l'ADN (fig. 3.20). Dans ce contexte, p53 agit comme un régulateur transcriptionnel, faisant augmenter ou diminuer l'expression de plusieurs dizaines de gènes intervenant dans le contrôle du cycle cellulaire, dans l'induction de l'apoptose, dans la réparation de l'ADN et dans le contrôle de la différenciation. Ensemble, ces gènes exercent des effets complexes et anti-prolifératifs (fig. 3.21). Fondamentalement, lorsque des cellules sont soumises à des niveaux tolérables d'agents lézant l'ADN, l'activation de p53 se traduit par l'arrêt du cycle cellulaire, retirant temporairement les cellules du compartiment prolifératif ou induisant la différenciation. Cependant, lorsqu'il se trouve confronté à des niveaux fortement nuisibles de stress génotoxique, p53 induit l'apoptose, une forme de suicide programmé qui élimine les cellules présentant des altérations potentiellement oncogènes. Ce rôle complexe dans la protection des cellules contre les lésions de l'ADN a permis de décrire p53 comme le 'gardien du génome' [20]. La perte de cette fonction par mutation, un événement fréquent de la cancérogenèse, permettra aux cellules dont l'ADN est lésé de rester dans la population proliférative, une situation qui est indispensable à l'expansion d'un clone de cellules cancéreuses.

Le gène *p53* diffère de la plupart des autres suppresseurs de tumeur par son

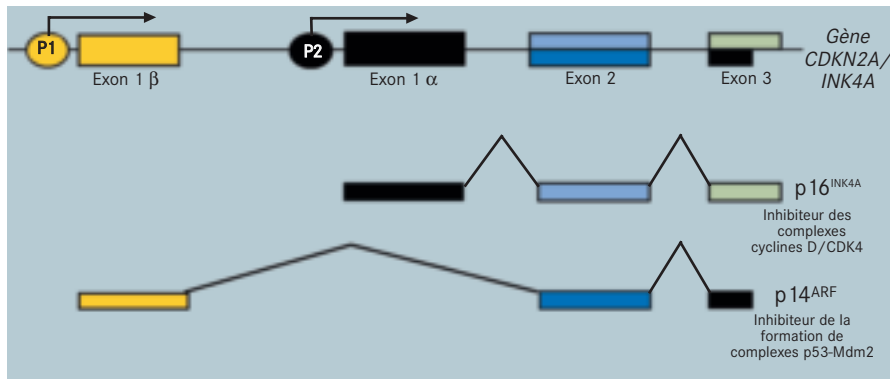


Fig. 3.23 Généralement, un seul segment d'ADN code pour une seule protéine. Cependant, les protéines p16 et p14^{ARF} sont toutes deux codées par une seule région d'ADN. P = promoteur

mode d'inactivation dans les cancers humains. Alors que la plupart des suppresseurs de tumeur sont modifiés par la perte d'allèles ou par des altérations ou insertions par délétion, *p53* est généralement la cible de mutations ponctuelles dans la partie du gène qui code pour le domaine de liaison de la protéine p53 à l'ADN (fig. 3.22). Ces mutations empêchent le pliage correct de ce domaine protéique, et par conséquent perturbent les interactions de p53 avec ses cibles d'ADN spécifiques. Cependant, les protéines mutantes sont souvent extrêmement stables et s'accumulent par conséquent à des taux élevés dans le noyau des cellules cancéreuses. Il est souvent possible de détecter l'accumulation de cette protéine par immunohistochimie dans les tumeurs primi-

tives ainsi que dans les métastases distantes. Même si toutes les mutations n'entraînent pas l'accumulation de la protéine, l'accumulation de p53 offre aux pathologistes un outil commode pour l'évaluation d'un éventuel dysfonctionnement de p53 dans les échantillons tumoraux [21]. La mutation n'est pas la seule manière d'altérer la protéine p53 lors du cancer. Dans les cancers du col de l'utérus, les mutations du gène *p53* ne sont pas fréquentes, mais la protéine est inactivée par liaison avec la protéine virale E6 produite par le VPH. Cette protéine crée un pont moléculaire entre p53 et le mécanisme de dégradation protéique, résultant en une dégradation rapide et en une élimination efficace de la protéine p53. Cette interaction joue un rôle important dans les

cancers du col de l'utérus (*Cancers de l'appareil génital féminin*, p. 218). Dans les cellules normales, la dégradation de p53 est régulée par la protéine Mdm2. Mdm2 ('murine double minute gene 2') fut identifiée à l'origine chez la souris comme le produit d'un gène amplifié dans des fragments de chromosomes aberrants dénommés 'chromosomes minuscules doubles'. L'amplification de *MDM2* est courante dans les ostéosarcomes et parfois détectée dans d'autres cancers, tels que les carcinomes ou les tumeurs cérébrales. *MDM2* se comporte aussi comme un oncogène, étant donné que son amplification entraîne l'inactivation d'un gène suppresseur de tumeur [22].

Le gène *p53* (et son produit) est un des gènes les plus étudiés en cancérologie humaine. Au cours des 20 années qui ont suivi sa découverte en 1979, plus de 15000 publications ont été consacrées à sa structure, sa fonction et son altération dans les cancers. Plusieurs tentatives visant à exploiter ces connaissances dans la mise au point de nouvelles thérapies basées sur le contrôle de l'activité de p53 dans les cellules cancéreuses ont été faites. La thérapie génique expérimentale a révélé qu'il était possible de restaurer la fonction de p53 dans les cellules qui avaient perdu le gène. Plus récemment, des médicaments destinés à cibler spécifiquement et à restaurer la fonction de p53 mutant ont permis d'obtenir des résultats prometteurs dans des systèmes expérimentaux. Alors

DENOMINATION DES GENES ET DES PROTEINES

Un gène (c'est-à-dire un segment spécifique d'ADN) est conventionnellement identifié par un nom unique, en majuscules et en italique (par exemple, l'oncogène *RAS*), qui indique le caractère ou la fonction de la protéine codée, laquelle est désignée par le même nom, en minuscules (ras dans le cas du présent exemple). Les protéines sont aussi nommées par référence à leur poids moléculaire, avec le gène correspondant en exposant (par exemple, p21^{WAF1}). Les noms des gènes sont souvent des sigles. Ils sont généralement baptisés par leur

découvreur. L'identification d'un nouveau gène est souvent suivie de la découverte de gènes structurellement apparentés ou 'homologues' (et des protéines correspondantes) et il est possible de leur donner des noms proches de celui du premier membre de la "famille" identifiée. Une telle approche de la nomenclature peut ne pas être adéquate, par exemple, dans les cas où un seul segment d'ADN code pour de multiples protéines par épissage alternatif de l'ARN messager. Il est possible que les mêmes gènes ou les mêmes protéines reçoivent une multitude de noms, en raison de leur découverte simultanée et indépendante par différents chercheurs. Ainsi, l'inhibiteur de la

kinase cycline-dépendante WAF1 est aussi connu comme *CDKN1A*, *CAP20*, *MDA-6*, *PIC-1* et *SDI-1*. Dans la littérature scientifique, tous les noms sont donnés à la première apparition, puis un seul nom est utilisé de manière cohérente dans le reste du document. Les dernières estimations du projet du Génome Humain suggèrent qu'il y aurait environ 30 000 gènes chez l'homme.

Les conventions de dénomination des gènes et des protéines font l'objet d'accords internationaux et sont continuellement soumises à des révisions (HUGO Gene Nomenclature Committee, <http://www.gene.ucl.ac.uk/nomenclature/>).

VARIATION GEOGRAPHIQUE DES SPECTRES DE MUTATIONS

Les mutations des gènes du cancer sont la conséquence directe de l'attaque de l'ADN par des agents exogènes ou endogènes, ou d'erreurs dans les systèmes de réparation de l'ADN. En analysant le type et le contexte séquentiel de ces mutations, il est possible de formuler des hypothèses concernant la nature du mécanisme mutagène impliqué. Les gènes les plus intéressants à cet égard sont ceux qui sont altérés par des mutations ponctuelles faux-sens, tels que les membres de la famille *RAS*, *CDKN2A/INK4A*, et particulièrement le gène *p53*.

Le gène *p53* est le gène le plus fréquemment muté dans le cancer humain, plus de 16000 mutations étant recensées et compilées dans une base de données conservée au CIRC (<http://www.iarc.fr/p53>). La diversité de ces mutations permet l'identification de schémas qui varient selon le type de tumeur, l'origine géographique et les facteurs de risque impliqués. Ceux-ci sont souvent spécifiques des agents particuliers qui ont provoqué ces mutations. Ainsi, les mutations du gène *p53* dans les cancers peuvent être considérées comme les 'empreintes digitales' laissées par les cancérogènes dans le génome humain, et qui peuvent aider à identifier le cancérogène particulier impliqué.

Un exemple typique de ces 'empreintes digitales' est la mutation au codon 249 observée dans les cancers du foie de patients d'Afrique sub-saharienne et d'Asie de l'Est. Dans ces régions, le cancer du foie est une conséquence de l'infection chronique par les virus de l'hépatite et de l'intoxication alimentaire par

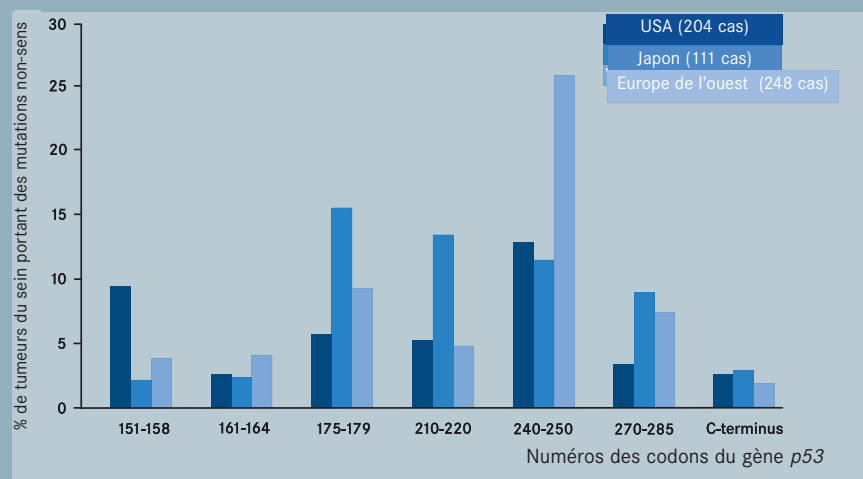


Fig. 3.24 Variations géographiques de la prévalence des mutations du gène *p53* dans les cancers du sein.

les aflatoxines, une classe de mycotoxines qui contamine les aliments traditionnels (arachides) (*Les contaminants alimentaires*, p. 43). Des expériences sur les animaux et les cultures cellulaires ont révélé que les aflatoxines pouvaient directement induire la mutation au codon 249. On ne rencontre pas cette mutation particulière des cancers du foie dans les régions du monde où l'exposition aux aflatoxines est faible, par exemple aux Etats-Unis.

Des mutations spécifiques ont aussi été observées dans les cancers du poumon des fumeurs (dues aux cancérogènes du tabac). Dans les cancers de la peau, les mutations portent les signatures chimiques typiques des lésions infligées à l'ADN par l'exposition aux rayons ultraviolets du soleil. Dans d'autres cas, illustrés par les schémas mutationnels du cancer du sein, des différences prononcées ont été observées entre les

régions, différences qui peuvent fournir des informations sur la nature des facteurs de risque impliqués.

Dans beaucoup d'autres cancers, les schémas mutationnels varient aussi d'une région du monde à l'autre. Cette variabilité peut offrir des indices concernant l'hétérogénéité génétique des populations, ainsi que la diversité des agents impliqués dans le déclenchement du cancer. Par exemple, dans les cancers de l'œsophage, les types de mutation diffèrent grandement entre les régions où l'incidence est élevée et les régions où l'incidence est faible, laissant penser que des mutagènes spécifiques sont responsables de l'incidence excessive observée dans certaines parties du monde, par exemple dans le nord de l'Iran et dans le centre de la Chine.

que les connaissances concernant les voies de *p53* s'approfondissent, on s'attend à ce que cet événement moléculaire central dans le cancer humain serve de base pour la mise au point de nouvelles thérapies.

CDKN2A : un locus, deux gènes
CDKN2, ou 'inhibiteur de la kinase cycline-dépendante 2', est connu sous plusieurs noms, dont *INK4A* (inhibiteur de la kinase 4A), et *MTS1* (suppresseur de tumeurs

multiples 1). Le locus de *CDKN2A* se situe à l'extrémité du bras court du chromosome 9, la lettre A servant à le différencier du gène *CDKN2B*, qui n'est éloigné que de 20 kilobases.

Ce gène est unique parce qu'il contient deux cadres de lecture distincts, avec deux promoteurs différents, le même ADN étant utilisé pour synthétiser deux protéines qui n'ont pas une seule séquence d'acides aminés en commun [23] (fig. 3.23). Le premier cadre de lec-

ture qui a été découvert code pour p16, un inhibiteur des kinases cycline-dépendantes 4 et 6, qui s'associe à la cycline D1 dans la phase G1 du cycle cellulaire (*Le cycle cellulaire*, p. 105). La protéine p16 est donc un archétype de 'frein' du cycle cellulaire, sa perte conduisant à un allongement de la prolifération cellulaire et, de manière plus spécifique, à échapper à la sénescence répliative et à un allongement de la durée de vie cellulaire. L'autre cadre de lecture, dénommé p14^{ARF} pour

'alternative reading frame' (cadre de lecture alternatif) (souvent dénommé de la même manière que son homologue murin, p19^{ARF}), est synthétisé depuis une partie différente du locus de *CDKN2A*, mais partage un exon (l'exon 2) avec p16. Cependant, bien que la séquence d'ADN codant pour les deux produits soit identique, p16 et p14^{ARF} utilisent des cadres de lecture différents de l'exon 2, de sorte que leurs séquences d'acides aminés sont complètement différentes. p14^{ARF} est une protéine qui contrôle Mdm2, qui à son tour régule la stabilité de la protéine p53. L'activation de p14^{ARF} bloque Mdm2 et résulte par conséquent en une accumulation et une activation de p53. Ainsi, le locus de *CDKN2A* se comporte comme deux gènes indépendants bien qu'ils se recouvrent partiellement. Le premier gène, codant pour p16, contrôle directement la progression du cycle cellulaire et la sénescence. Le second, codant pour p14^{ARF}, contrôle p53 et toutes ses fonctions anti-prolifératrices en aval. Le locus de *CDKN2A* est souvent altéré par la perte d'allèles (qui supprime à la fois p16 et p14^{ARF}), par des mutations (plus fréquemment dans l'exon 2, commun aux

deux produits géniques), et par hyperméthylation. L'augmentation de la méthylation de régions spécifiques de l'ADN dans les promoteurs et certaines des régions codantes empêche une transcription adéquate et entraîne une diminution des taux de protéine synthétisée. Il est possible que la déficience de l'expression due à l'hyperméthylation soit la manière la plus fréquente d'altérer le locus de *CDKN2A* dans différentes formes de cancers, notamment dans les carcinomes. Les lésions des voies de p16^{INK4A}-cycline D, CDK4-pRb et p14^{ARF}-Mdm2-p53 sont tellement fréquentes dans le cancer, indépendamment de l'âge du patient ou du type de tumeur, qu'elles semblent être fondamentales à la cancérisation.

Perspectives pour l'analyse moléculaire du cancer

Plus de 200 gènes altérés à des degrés variables dans différents types de cancers humains ont été caractérisés. La plupart d'entre eux ont un impact puissant sur la croissance tumorale. Cependant, il est très probable qu'un grand nombre de gènes critiques ayant des phénotypes moins manifestes n'aient pas encore été

identifiés. En particulier, les gènes impliqués dans les réponses au stress, dans le contrôle du métabolisme de l'oxygène et dans la détoxification des xénobiotiques sont tous des candidats au rôle de cofacteurs dans le processus du cancer. En outre, beaucoup d'altérations biologiques conduisant à un cancer ne peuvent pas être décelées au niveau de l'ADN. Les changements à l'origine d'un cancer peuvent résulter de la modification des niveaux d'ARN ou de la transformation de l'ARN, ainsi que de la modification de la structure et de la fonction protéiques, par un grand nombre de phénomènes épigénétiques. Le profilage systématique de l'expression des gènes dans les cellules cancéreuses révélera probablement un nouvel ensemble de gènes du cancer potentiels, altérés par des mécanismes moins évidents. Outre des études d'expression, la totalité du territoire de la structure, de la dynamique et des interactions protéiques, reste en grande partie inexplorée. La compréhension de ces processus offrira une base au développement de nouveaux moyens thérapeutiques et diagnostiques.

REFERENCES

1. Fearon ER, Vogelstein B (1990) A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61: 759-767.
2. Weinberg RA (1995) The molecular basis of oncogenes and tumor suppressor genes. *Ann N Y Acad Sci*, 758: 331-338.
3. Savelyeva L, Schwab M (2001) Amplification of oncogenes revisited: from expression profiling to clinical application. *Cancer Lett*, 167: 115-123.
4. Kinzler KW, Vogelstein B (1997) Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature*, 386: 761, 763.
5. Hanahan D, Weinberg RA (2000) The hallmarks of cancer. *Cell*, 100: 57-70.
6. Hunter T (1991) Cooperation between oncogenes. *Cell*, 64: 249-270.
7. Hung MC, Lau YK (1999) Basic science of HER-2/neu: a review. *Semin Oncol*, 26: 51-59.
8. Wiesmuller L, Wittinghofer F (1994) Signal transduction pathways involving Ras. Mini review. *Cell Signal*, 6: 247-267.
9. Henriksson M, Luscher B (1996) Proteins of the Myc network: essential regulators of cell growth and differentiation. *Adv Cancer Res*, 68: 109-182.
10. Antonsson B, Martinou JC (2000) The Bcl-2 protein family. *Exp Cell Res*, 256: 50-57.
11. Knudson AG (1996) Hereditary cancer: two hits revisited. *J Cancer Res Clin Oncol*, 122: 135-140.
12. Knudson AG, Jr. (1971) Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 68: 820-823.

13. Bartek J, Bartkova J, Lukas J (1997) The retinoblastoma protein pathway in cell cycle control and cancer. *Exp Cell Res*, 237: 1-6.
14. Lukas J, Muller H, Bartkova J, Spitkovsky D, Kjerulf AA, Jansen-Durr P, Strauss M, Bartek J (1994) DNA tumor virus oncoproteins and retinoblastoma gene mutations share the ability to relieve the cell's requirement for cyclin D1 function in G1. *J Cell Biol*, 125: 625-638.
15. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, Hamilton SR, Preisinger AC, Jessup JM, vanTuinen P, Ledbetter DH, Barker DF, Nakamura Y (1989) Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. *Science*, 244: 217-221.
16. Birch JM (1994) Li-Fraumeni syndrome. *Eur J Cancer*, 30A: 1935-1941.
17. Bresalier RS (1997) The gatekeeper has many keys: dissecting the function of the APC gene. *Gastroenterology*, 113: 2009-2010.
18. Zheng L, Li S, Boyer TG, Lee WH (2000) Lessons learned from BRCA1 and BRCA2. *Oncogene*, 19: 6159-6175.
19. Shiloh Y, Rotman G (1996) Ataxia-telangiectasia and the ATM gene: linking neurodegeneration, immunodeficiency, and cancer to cell cycle checkpoints. *J Clin Immunol*, 16: 254-260.
20. Lane DP (1992) Cancer. p53, guardian of the genome. *Nature*, 358: 15-16.
21. Hainaut P, Hollstein M (2000) p53 and human cancer: the first ten thousand mutations. *Adv Cancer Res*, 77: 81-137.

22. Momand J, Jung D, Wilczynski S, Niland J (1998) The MDM2 gene amplification database. *Nucleic Acids Res*, 26: 3453-3459.
23. Chin L, Pomerantz J, DePinho RA (1998) The INK4a/ARF tumor suppressor: one gene—two products—two pathways. *Trends Biochem Sci*, 23: 291-296.
24. Sherr CJ (2000) The Pezcoller lecture: cancer cell cycles revisited. *Cancer Res*, 60: 3689-3695.

SITES INTERNET

American Tissue Type Collection:
<http://www.atcc.org/>

Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta:
<http://www.cdc.gov/>

Cancer Genome Anatomy Project
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/ncicgap/>

European Bioinformatics Institute:
<http://www.ebi.ac.uk/>

CIRC, Banque de données p53:
<http://www.iarc.fr/p53/>

Kyoto encyclopedia of genes and genomes:
<http://www.genome.ad.jp/kegg/kegg.html>

OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man):
<http://www3.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>

Protein Data Bank (une banque de données sur la structure des protéines):
<http://www.rcsb.org/pdb/>

LE CYCLE CELLULAIRE

RESUME

- > Le contrôle de la division cellulaire est critique pour la structure et le fonctionnement des tissus normaux. Elle est régulée par une interaction complexe d'un grand nombre de gènes qui contrôlent le cycle cellulaire, la répliation de l'ADN (phase S) et la mitose représentant des points de contrôle majeurs.
- > Le cycle cellulaire est étroitement régulé pour minimiser la transmission de lésions génétiques aux générations de cellules suivantes.
- > La progression dans le cycle cellulaire est principalement contrôlée par les cyclines, les kinases associées et leurs inhibiteurs. Le rétinoblastome (*RB*) et le *p53* sont des gènes suppresseurs importants impliqués dans les points de contrôle en G1/S.
- > Le cancer peut être perçu comme la conséquence de la perte de contrôle du cycle cellulaire et d'une instabilité génétique progressive.

Classiquement, le 'cycle cellulaire' fait référence à un ensemble de processus moléculaires et cellulaires ordonnés au cours desquels le matériel génétique est répliqué et séparé en deux cellules filles nouvellement générées via le processus de mitose. Le cycle cellulaire peut être divisé en deux phases de modifications morphologiques et biochimiques majeures : la phase M ('mitose'), au cours de laquelle la division est évidente d'un point de vue morphologique, et la phase S ('synthèse'), au cours de laquelle a lieu la répliation de l'ADN. Ces deux phases sont séparées par des phases dites G ('gap' (interphase)). G1 précède la phase S et G2 précède la phase M.

Au cours de la progression de ce cycle de division, la cellule doit relever un certain nombre de défis très importants: s'assurer que suffisamment de ribonucléotides sont disponibles pour réaliser la synthèse de

l'ADN, par vérification, édition et correction de l'ADN nouvellement synthétisé ; que le matériel génétique ne se réplique qu'une seule fois; que l'organisation spatiale du fuseau mitotique est opérationnelle; que la compaction et la condensation des chromosomes sont optimales ; et que la distribution du matériel cellulaire est équitable entre les cellules filles. En outre, immédiatement avant ou après le cycle cellulaire, différents facteurs interagissent pour déterminer si la cellule doit subir une autre division ou si elle s'engage dans un programme de différenciation ou de mort cellulaire. Par conséquent, le terme 'cycle cellulaire' est souvent utilisé au sens large pour faire référence, non seulement au processus cellulaire d'autorépliation de base, mais aussi à un certain nombre de processus connexes qui déterminent les obligations post-mitotiques. Celles-ci peuvent comprendre l'obligation d'arrêter de se diviser pour entrer dans un état de quiescence, de subir la sénescence ou la différenciation, ou de quitter l'état de quiescence pour entrer de nouveau en mitose.

Architecture moléculaire du cycle cellulaire

Les commandes moléculaires du cycle cellulaire consistent en un processus biologique complexe dépendant de l'activation et de l'inactivation séquentielles d'effecteurs à des points spécifiques du cycle. La plus grande partie des connaissances actuelles de ces processus est le fruit d'expériences réalisées sur l'ovocyte de la grenouille *Xenopus laevis* ou sur la levure, soit *Saccharomyces cerevisiae* (levure bourgeonnante) soit *Schizosaccharomyces pombe* (levure de fission). L'ovocyte de *Xenopus* est, pour un grand nombre de critères, l'une des cellules les plus faciles à manipuler en laboratoire. Sa grande taille (plus d'un millimètre de diamètre) permet de surveiller visuellement la progression du cycle cellulaire dans des cellules uniques. Il est possible de réaliser des micro-injections afin

d'interférer avec des fonctions spécifiques de la machinerie biochimique du cycle cellulaire. L'ovocyte de *Xenopus* s'est avéré un outil inestimable dans l'étude de la biochimie du cycle cellulaire, permettant, entre autres découvertes, l'élucidation de la composition et de la régulation du facteur favorisant la maturation (MPF), enzyme complexe comprenant

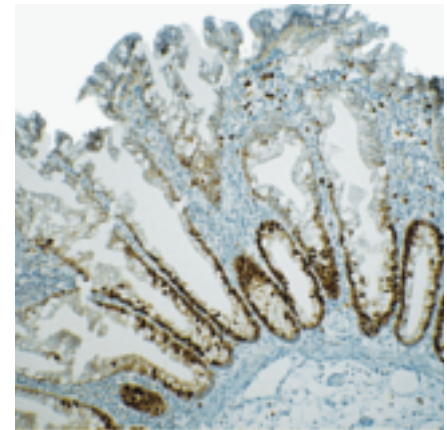


Fig. 3.25 Cellules proliférantes dans les parties basales des cryptes du côlon, visualisées par immunohistochimie (colorées en marron).

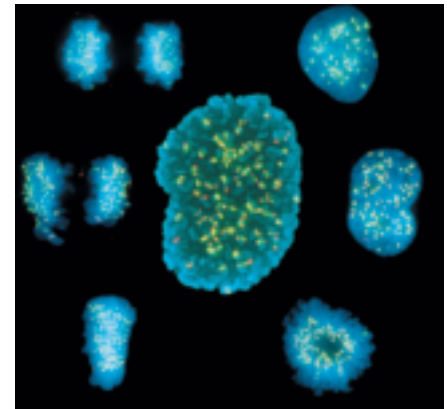


Fig. 3.26 Noyau d'une cellule d'ostéosarcome humain au cours de la mitose. La division cellulaire se déroule dans le sens des aiguilles d'une montre, en commençant en haut à droite, par l'interphase, la prophase (centre), la prométaphase, la métaphase, l'anaphase et la télophase. Au cours du cycle, les chromosomes sont répliqués, ségrégués, et distribués de manière équitable entre les deux cellules-filles.

une kinase (p34cdc2) et une sous-unité de régulation (cycline B), qui dirige la progression de la phase G2 à la phase M [1]. En revanche, la plasticité génétique exceptionnelle de la levure a permis l'identification de dizaines de mutants présentant des défauts dans la progression du cycle cellulaire: dans les cellules de mammifères, ces mutations auraient été mortelles et il aurait par conséquent été impossible de les caractériser. Ces mutants ont été dénommés 'cdc', pour mutants du cycle de la division cellulaire, et la plupart d'entre eux se sont vu accorder une plus grande reconnaissance par l'application de leur nom aux homologues mammifères correspondants aux gènes de la levure.

Cdc2 fut l'un des premiers gènes à avoir été identifiés de cette manière. On a ainsi pu constater que *cdc2*, isolé chez *S. pombe*, était capable de corriger un défaut d'arrêt du cycle cellulaire en G2. Le produit de ce gène, une sérine thréonine kinase de poids moléculaire de 32 000 à 34 000 daltons, s'est ensuite avéré être l'homologue chez la levure de la kinase contenue dans le facteur MPF de *Xenopus*. Cette enzyme est devenue le paradigme d'une classe d'enzymes maintenant dénommées kinases cycline-

dépendantes, ou CDK. Sous leur forme active, les CDK forment des hétérodimères avec les cyclines, une classe de molécules synthétisées de manière chronodépendante au cours du cycle cellulaire. La progression du cycle cellulaire dépend de l'activation et de l'inactivation séquentielles des complexes cycline/CDK [2], un processus qui nécessite la synthèse des cyclines, la formation d'un complexe entre une cycline spécifique et une CDK, et une modification post-traductionnelle de la CDK pour convertir l'enzyme en une forme active (fig. 3.27).

La progression dans le cycle cellulaire telle qu'elle est induite par les cyclines est, à son tour, déterminée par des facteurs catégorisés comme ayant des rôles régulateurs (en amont) ou effecteurs (en aval). En amont des complexes cycline/CDK se trouvent des facteurs régulateurs appelés inhibiteurs des kinases cycline-dépendantes (CKI), qui régulent l'assemblage et l'activité des complexes cycline/CDK. En aval des complexes cycline/CDK se trouvent des molécules, facteurs de transcription principalement, qui contrôlent la synthèse des protéines responsables des modifications moléculaires et cellulaires survenant au cours de chaque phase.

Les CKI sont de petites protéines qui forment des complexes avec les CDK et les cyclines [3]. Leur rôle consiste principalement à inhiber les activités des complexes cycline/CDK et à réguler négativement la progression du cycle cellulaire. Ils constituent l'extrémité réceptrice d'un grand nombre de cascades moléculaires, signalant la promotion de la croissance ou la suppression de la croissance. Ainsi, les CKI peuvent être considérés comme l'interface entre le mécanisme du cycle cellulaire et le réseau de voies moléculaires qui signalent la prolifération, la mort ou la réponse au stress. Cependant, en raison de leurs propriétés complexantes, certains CKI jouent aussi un rôle positif dans la progression du cycle cellulaire en facilitant l'assemblage des complexes cycline/CDK. Par exemple, p21, produit du gène *CDKN1A* (aussi connu comme WAF1/CIP1), favorise l'assemblage des complexes cycline D/cdk2 en G1 dans un rapport stœchiométrique de 1/1, mais inhibe les activités de ces complexes lorsqu'ils sont exprimés à des niveaux supérieurs. Il existe trois principales familles de CKI, présentant chacune des propriétés structurales et fonctionnelles différentes: la famille WAF1/CIP1 (p21), la famille KIP (p27, p57) et la famille INK4 (p16, p15, p18) (fig. 3.27).

Gène (chromosome)	Produit	Type d'altération	Rôle dans le cycle cellulaire	Implication dans le cancer
p53 (17p13)	p53	Mutations, délétions	Contrôle de p21, 14-3-3σ, etc.	Altéré dans plus de 50% des cancers
CDKN2A (9p22)	p16 et p19 ^{ARF}	Mutations, délétions, hyperméthylation	Inhibition de CDK4 et 6	Altéré dans 30 à 60% des cancers
RB1 (13q14)	pRb	Délétions	Inhibition des E2Fs	Disparition dans le rétinoblastome, altéré dans 5 à 10% des autres cancers.
CCND1	Cycline D1	Amplification	Progression en G1	10 à 40% de nombreux carcinomes
CDC25A, CDC25B	cdc25	Surexpression	Progression en G1, G2	10 à 50% de nombreux carcinomes
KIP1	p27	Régulation négative	Progression en G1/S	Cancers du sein, du colon et de la prostate

Tableau 3.3 Gènes de régulation du cycle cellulaire fréquemment altérés dans les cancers humains

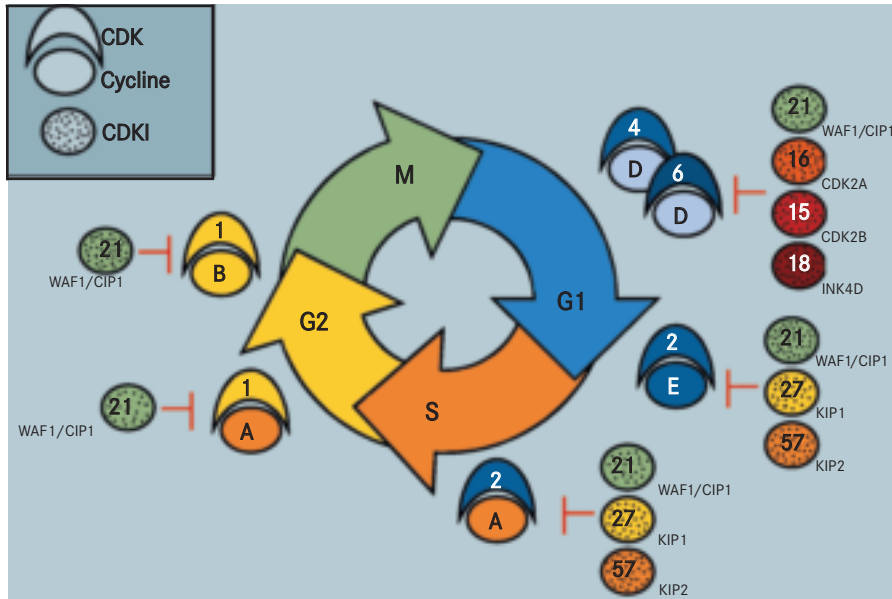


Fig. 3.27 La progression du cycle cellulaire dépend de l'activation et de l'inactivation séquentielles des complexes cycline/CDK. Ce processus requiert la synthèse des cyclines, la formation d'un complexe entre une cycline spécifique et une CDK, et la modification de la CDK pour convertir cette enzyme en une forme active. L'activité enzymatique peut être perturbée par un inhibiteur spécifique, une CDKI.

Les effecteurs en aval des complexes cycline/CDK comprennent des protéines divisées en trois principales catégories fonctionnelles: 1) celles impliquées dans le contrôle des enzymes responsables de la réplication, de la vérification et de la réparation de l'ADN, 2) celles impliquées dans le remodelage des chromosomes et de la chromatine et dans le contrôle de l'intégrité génomique et 3) celles impliquées dans le mécanisme de la division cellulaire (comprenant la formation du centrosome et du fuseau mitotique, et la résorption de la membrane nucléaire). Ces processus nécessitent la synthèse coordonnée de centaines de protéines cellulaires. Les facteurs de transcription de la famille E2F jouent un rôle essentiel dans le contrôle de la transcription des gènes au cours de la progression du cycle cellulaire (fig. 3.28). En phase G1, les facteurs de la famille E2F sont liés à leurs cibles ADN mais sont maintenus dans un état inactif sur le plan transcriptionnel par la liaison des protéines de la famille protéique du rétinoblastome (pRb). Lors de la transition G1/S, la phosphorylation séquentielle de pRb par plusieurs

complexes cycline/CDK dissocie les pRb des complexes, permettant aux E2F d'interagir avec les co-activateurs de transcription et de lancer la synthèse de l'ARNm [4]. Par ce mécanisme, les E2F exercent une double fonction à la fois de répresseurs transcriptionnels en G1, lorsqu'ils sont liés à pRb, et d'activateurs transcriptionnels en G1/S et en phase S, après la dissociation de pRb du complexe. Des observations récentes laissent penser que la répression transcriptionnelle par les E2F est essentielle à la prévention de l'activation prématurée des effecteurs du cycle cellulaire, qui brouilleraient la séquence chronologique des événements moléculaires et empêcheraient la progression du cycle cellulaire.

Points de contrôle du cycle cellulaire

La notion de 'point de contrôle du cycle cellulaire' provient aussi d'études sur des ovocytes de *Xenopus* et sur des mutants de levure. Dans *S. cerevisiae*, l'engagement dans le cycle mitotique nécessite de passer un 'point de restriction' appelé transition de *départ*. Si les cellules n'arrivent pas à

passer cette transition, elles se retrouvent bloquées en phase G1 du cycle. Un autre point de contrôle a été clairement identifié après la phase S, à la transition entre les phases G2 et M. Les cellules incapables de passer ce point de contrôle restent bloquées dans un état tétraploïde, pré-mitotique. Physiologiquement, ce point de contrôle est actif dans les cellules germinales durant la seconde division de la méiose : les cellules qui ont subi la première division asymétrique du cycle méiotique s'arrêtent en G2 jusqu'à ce que la seconde division, qui est stimulée par la fécondation, soit terminée. Ce concept de 'point de contrôle du cycle cellulaire' a ensuite été étendu à toutes les cellules mammaliennes [5]. Il est maintenant courant de considérer le cycle cellulaire mammalien comme une succession de points de contrôle qui doivent être franchis pour que la division puisse s'achever. Il n'y a pas d'accord clair concernant le nombre de points de contrôle qui existent dans le cycle cellulaire mammalien, ni leur position exacte.

Contrôle de *cdk1* à la transition G2/M

La régulation du complexe entre *cdk1* (aussi dénommé p34cdc2) et la cycline B illustre la manière dont différents facteurs coopèrent pour contrôler l'activation des complexes cycline/CDK en un point de contrôle du cycle cellulaire. Ce processus d'activation nécessite une coopération entre trois niveaux de régulation : association entre les deux partenaires du complexe, modifications post-traductionnelles de la kinase et de la cycline, échappement à la régulation négative exercée par les CDKI. Au début de la phase G2, *cdk1* se trouve sous sa forme inactive. Son activation requiert une première association avec la cycline B, suivie de la modification post-traductionnelle de la kinase elle-même. La modification comprend la phosphorylation d'un résidu thréonine conservé (Thr161) par un complexe kinase dénommé CAK (kinase activant les CDK), ainsi que la déphosphorylation de deux résidus se trouvant à l'intérieur du site actif de l'enzyme, une thréonine (Thr14) et une tyrosine (Tyr15). La suppression de ces groupes phosphates est réalisée par les phosphatases à double spécificité du groupe

cdc25, comprenant trois isoformes chez l'homme (A, B et C). L'activation de ces phosphatases est par conséquent cruciale pour l'activation des complexes cycline B/cdk1. La phosphatase est directement contrôlée par un certain nombre de régulateurs, comprenant plk1 (kinase 'polo-like'), une kinase activatrice, pp2A (protéine phosphatase 2A), une phosphatase inhibitrice et 14-3-3s, une molécule de transduction du signal qui se complexe avec cdc25, le séquestre dans le cytoplasme et l'empêche ainsi de déphosphoryler ses cibles nucléaires. Bien sûr, l'action des phosphatases cdc25 est contrebalancée par les kinases qui restaurent la phosphorylation de Thr14 et de Thr15, dénommées wee1 et mik1 [6].

Après le processus d'activation exposé ci-dessus, le complexe cycline B/cdk1 est potentiellement capable de catalyser le transfert des phosphates vers les protéines du substrat. Cependant, pour y parvenir, il doit échapper au contrôle exercé par les CDKI, tels que p21. La fonction de ce CDKI est elle-même contrôlée par plusieurs activateurs, y compris BRCA1, produit d'un gène de prédisposition au cancer du sein (*Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur*, p. 97). La protéine p21 est retirée de ce complexe par un processus de phosphorylation encore partiellement incompris, qui dirige aussi la dégradation rapide de la protéine par le protéasome. Ceci laisse le complexe cycline B/cdk1 prêt à fonctionner, après une étape finale d'autophosphorylation, au cours de laquelle cdk1 phosphoryle la cycline B. Le complexe est maintenant totalement actif et prêt à phosphoryler différents substrats, tels que les lamines nucléaires, pendant l'entrée en mitose.

Régulation du cycle cellulaire et contrôle de la stabilité génétique

Au cours du cycle cellulaire, un certain nombre de problèmes potentiels peuvent aboutir à des lésions du génome. Ces problèmes peuvent survenir à trois étapes différentes : 1) durant la réplication de l'ADN, notamment si la cellule se trouve dans des conditions de stress qui favorisent la formation de lésions de l'ADN (irradiation, exposition à des cancérogènes, etc.), 2) après la terminaison de la réplication de l'ADN,

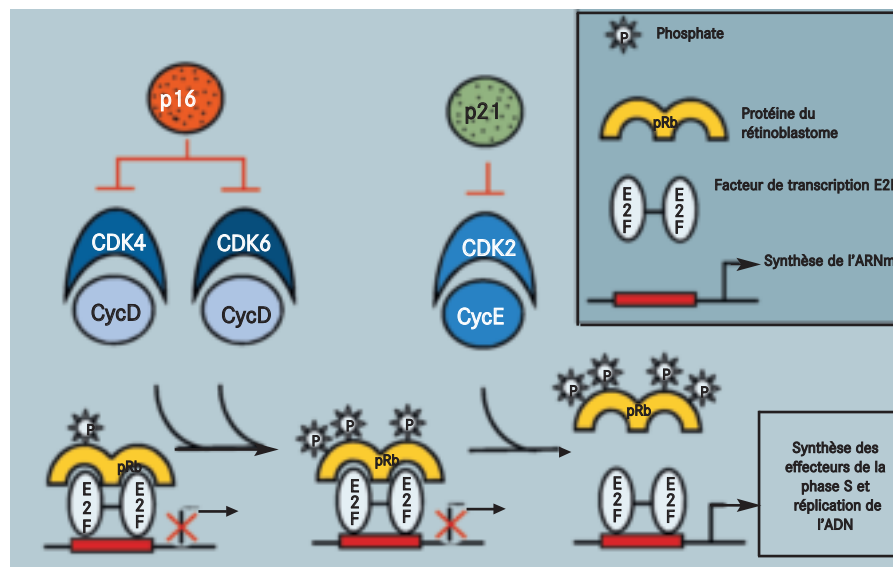


Fig. 3.28 Régulation de la progression de G1 en S par phosphorylation de la protéine du rétinoblastome (pRb), en l'absence de laquelle la réplication de l'ADN ne peut avoir lieu.

lorsque la cellule 'désactive' effectivement son mécanisme de synthèse de l'ADN et 3) durant la phase M, lorsque la cellule doit accomplir la tâche délicate consistant à séparer équitablement les chromatides. Un couplage étroit entre ces processus et la régulation du cycle cellulaire est donc crucial pour permettre à la cellule de marquer en temps d'arrêt pendant le cycle cellulaire, de manière à laisser le temps nécessaire à la réussite de la réalisation de toutes les opérations d'entretien de l'ADN et des chromosomes. Si ceci échouait, des instabilités génétiques et génomiques, qui sont les empreintes du cancer, pourraient survenir. L'instabilité génétique se caractérise par une augmentation de la vitesse de mutation, de délétion ou de recombinaison des gènes (principalement en raison de défauts dans la réparation de l'ADN). L'instabilité génétique se traduit par des translocations chromosomiques, la perte ou la duplication de grands fragments de chromosomes et un nombre de chromosomes aberrant (aneuploïdie). Des dizaines de molécules ont été identifiées comme étant les composants des cascades de signalisation qui couplent la détection des lésions de l'ADN et la régulation du cycle cellulaire. L'une d'entre elles est le produit du gène suppresseur de tumeur *p53* (*Oncogènes et gènes sup-*

presseurs de tumeur, p. 97). *p53* est spécifiquement activé après différentes formes de lésions directes de l'ADN (comme des cassures double-brin ou simple-brin de l'ADN) et régule la transcription de plusieurs inhibiteurs de la progression du cycle cellulaire, particulièrement aux transitions G1/S et G2/M [7]. D'autres molécules importantes dans ce processus de couplage comprennent les kinases point de contrôle chk1 et chk2. Chk1 est activée après le blocage de la réplication en phase S. Chk1 active à son tour wee1 et mik1, deux kinases qui contrebalancent l'activité de cdc25 et maintiennent cdk1 sous une forme active. Ainsi, par l'activation de chk1, la cellule déclenche un mécanisme d'urgence qui veille à ce que les cellules dont l'ADN n'est pas totalement répliqué, ne puissent pas entrer en mitose.

Cycle cellulaire et cancer

Parmi les gènes sujets à des altérations génétiques qui donnent lieu à un cancer, ceux impliqués dans le contrôle du cycle cellulaire sont importants [8]. Cependant, la prolifération des cellules cancéreuses requiert un maintien du fonctionnement des processus du cycle cellulaire. Les altérations du cycle cellulaire observées dans le cancer se limitent principalement à deux grands ensembles de régulateurs: ceux

TELOMERES ET TELOMERASE

On appelle télomères les extrémités des chromosomes eucaryotes. Ils contiennent plusieurs copies d'une séquence d'ADN répétitive qui, chez les vertébrés, est l'hexanucléotide TTAGGG. Les télomères des cellules somatiques humaines normales se raccourcissent de 50 à 150 paires de base chaque fois que la division cellulaire a lieu. Ceci semble agir comme un mécanisme de comptage de la division cellulaire : lorsque les télomères d'une cellule se raccourcissent en dessous d'une longueur critique, la cellule sort de manière permanente du cycle cellulaire. Les cellules normales ont donc une capacité de prolifération limitée, et ceci agit comme une barrière essentielle contre la cancérogenèse. Les cellules qui ont accumulé des modifications cancérogènes sont incapables de former des cancers qui se manifestent cliniquement, à moins que cette barrière à la prolifération ne soit rompue. La barrière est rompue dans plus de 85 % de tous les cancers par l'expression d'une enzyme, la télomérase, qui synthétise un nouvel ADN télomérique pour remplacer les séquences perdues au cours de la division cellulaire (Shay JW, Bacchetti, S, *Eur J Cancer*, 33A : 787-791, 1997).

Les dosages de la télomérase ne font pas encore partie de la pratique clinique de routine, mais leur utilisation potentielle dans le diagnostic et le pronostic du cancer représente un intérêt considérable. Les dosages de télomérase dans les sédiments urinaires, par exemple, peuvent être utiles pour le diagnostic du cancer des voies urinaires (Kinoshita H et coll., *J Natl Cancer Inst.*, 89:724-730, 1997), et les taux d'activité télomérase peuvent être prédictifs de l'issue du neuroblastome (Hiyama E et coll., *Nature Medicine*, 1:249-255, 1995).

La sous-unité catalytique de la télomérase humaine, hTERT, a été clonée en 1997 (Lingner J, Cech TR, *Curr Opin Genet Dev*, 8:226-232, 1998). Il a ensuite été démontré que les manipulations génétiques de hTERT qui résultaient en l'inhibition de l'activité télomérase dans les cellules tumorales, limitaient leur prolifération et entraînaient souvent la mort cellulaire. Ceci laisse apparaître la possibilité d'une forme de thérapie très utile pour la plupart des cancers grâce aux inhibiteurs de la télomérase. Cependant, dans les tumeurs avec de longs télomères, plusieurs divisions cellulaires peuvent être nécessaires avant que les inhibiteurs de la télomérase n'exercent un effet anti-tumoral. Lorsque de tels médicaments seront mis au point, il sera donc nécessaire de les intégrer prudemment à d'autres traitements anti-cancer.

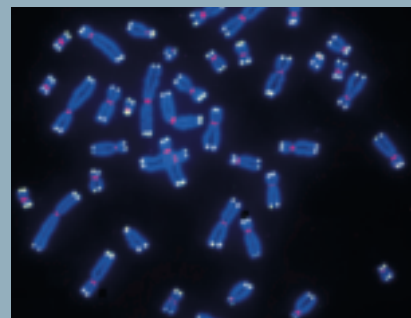


Fig. 3.29 Les télomères contiennent des séquences d'ADN répétitives qui coiffent les extrémités des chromosomes. L'analyse de fluorescence quantitative par hybridation *in situ* de chromosomes métaphasiques humains est représentée, en utilisant des sondes oligonucléotidiques pour les séquences d'ADN des télomères (blanc) et des centromères (rouge), et le colorant DAPI pour l'ADN (bleu).

Permission du laboratoire des Docteurs J.W. Shay et W.E. Bright

Un défi potentiel auquel est confrontée la recherche sur la télomérase est la découverte dans certains cancers d'une conservation des télomères par un mécanisme qui n'implique pas la télomérase, et qui est décrit comme un allongement alternatif des télomères, ALT (Bryan TM et coll., *Nature Medicine*, 3:1271-1274, 1997; Reddel, RR, *J Clin Invest*, 108:665-667, 2001).

impliqués dans le contrôle négatif de la progression du cycle cellulaire (dont l'inactivation conduit à une prolifération cellulaire plus rapide et non contrôlée), et ceux impliqués dans le couplage du maintien de l'intégrité génomique au cycle cellulaire [dont l'inactivation se traduit par la présence dans les cellules d'altérations géniques qui s'accumulent progressivement au cours de la cancérogenèse (Tableau 3.3)] [9]. La plupart des gènes correspondant à ces deux catégories appartiennent au groupe des gènes suppresseurs de tumeur, et beaucoup d'entre eux participent aussi directement aux processus de réparation de l'ADN.

Il a été établi que le gène qui code pour p16 (*CDKN2A/INK4A*) était un gène

suppresseur de tumeur [10], et l'on observe fréquemment des mutations et des délétions sur ce site dans les tumeurs primitives humaines, notamment dans le mélanome (bien que la contribution à l'activité suppressive d'une autre protéine codée par le même locus sur le chromosome 9p, p14^{ARF}, ne soit pas encore déterminée). Contrairement au gène *CDKN2A/INK4A*, le gène *CDKN1A* (codant pour p21) subit rarement des perturbations lors d'un cancer. Etant donné que p21 joue plusieurs rôles dans la régulation négative de presque toutes les phases du cycle cellulaire, on pourrait penser que la perte de cette fonction provoquerait une division cellulaire non contrôlée. Ceci ne semble pourtant pas être le cas, puisque aucune augmentation de la

fréquence des cancers n'est observée chez des souris dépourvues du gène *CDKN1A*. Cette observation illustre l'une des plus importantes caractéristiques des mécanismes de la régulation du cycle cellulaire: il existe une part de double-emploi et de recouvrement important dans la fonction de tout effecteur particulier. Par conséquent, pour qu'un dérèglement du cycle cellulaire provoque un cancer, il est nécessaire d'avoir une combinaison de plusieurs altérations des gènes codant pour des protéines qui, soit seules soit ensemble, sont critiques pour le contrôle de la division cellulaire.

Outre l'inactivation des régulateurs négatifs, quelques gènes du cycle cellulaire peuvent être activés comme le sont les

oncogènes, dans la mesure où leur altération se traduit par une augmentation de l'activité entraînant une accélération de la prolifération cellulaire. Le meilleur exemple d'un tel oncogène du cycle cellulaire est *CCND1*, le gène codant pour la cycline D1, une cycline spécifique de la phase G1 [11]. Ce gène se situe sur le chromosome 11p13, dans une grande région qui est amplifiée

dans près de 20 % des différents carcinomes (par exemple des cancers du sein, de la tête et du cou, de l'œsophage et du poumon). Il existe aussi des indications limitées de l'activation transcriptionnelle de la cycline A (une cycline de la phase S) et des activations par mutations de CDK4 (un des partenaires de la cycline D1) dans certains cancers. Effectivement, la grande complex-

ité des effecteurs du cycle cellulaire fournit toute une gamme de possibilités extrêmement variées d'altérations associées au cancer. A cet égard, le cancer peut être considéré d'un point de vue fondamental comme une maladie du cycle cellulaire.

REFERENCES

1. Hunt T (1989) Maturation promoting factor, cyclin and the control of M-phase. *Curr Opin Cell Biol*, 1: 268-274.
2. Pines J (1995) Cyclins and cyclin-dependent kinases: a biochemical view. *Biochem J*, 308 (Pt 3): 697-711.
3. Sherr CJ, Roberts JM (1999) CDK inhibitors: positive and negative regulators of G1-phase progression. *Genes Dev*, 13: 1501-1512.
4. Weinberg RA (1995) The retinoblastoma protein and cell cycle control. *Cell*, 81: 323-330.
5. Hartwell LH, Weinert TA (1989) Checkpoints: controls that ensure the order of cell cycle events. *Science*, 246: 629-634.
6. Zeng Y, Forbes KC, Wu Z, Moreno S, Piwnica-Worms H, Enoch T (1998) Replication checkpoint requires phosphorylation of the phosphatase Cdc25 by Cds1 or Chk1. *Nature*, 395: 507-510.
7. Hainaut P, Hollstein M (2000) p53 and human cancer:

the first ten thousand mutations. *Adv Cancer Res*, 77: 81-137.

8. Hartwell LH, Kastan MB (1994) Cell cycle control and cancer. *Science*, 266: 1821-1828.

9. Kinzler KW, Vogelstein B (1997) Cancer-susceptibility genes. Gate-keepers and caretakers. *Nature*, 386: 761, 763.

10. Strohmaier H, Spruck CH, Kaiser P, Won KA, Sangfelt O, Reed SI (2001) Human F-box protein hCdc4 targets cyclin E for proteolysis and is mutated in a breast cancer cell line. *Nature*, 413: 316-322.

11. Schuurinckx E (1995) The involvement of the chromosome 11q13 region in human malignancies: cyclin D1 and EMS1 are two new candidate oncogenes—a review. *Gene*, 159: 83-96.

SITES INTERNET

Animation of the phases of the cell cycle and of mitosis: <http://www.cellsalive.com/cell-cycle.htm>

Nature Reviews, "Focus on cell division": <http://www.nature.com/ncb/celldivision/>

Manuel sur le cycle cellulaire et la réplication de l'ADN dans *S. pombe*: <http://www-rcf.usc.edu/~forsburg/index.html>

COMMUNICATION INTERCELLULAIRE

RESUME

- > Les cellules communiquent grâce à des molécules sécrétées qui agissent sur les cellules voisines portant des récepteurs adaptés, ainsi que par contact cellulaire direct, grâce notamment aux jonctions gap.
- > La communication médiée par contact cellulaire via les jonctions gap est contrôlée par les gènes de la connexine, et elle est souvent perturbée dans le cancer. Ceci peut contribuer à une croissance autonome non contrôlée.
- > Des interventions visant à restaurer la communication par les jonctions gap pourraient servir de base thérapeutique.

Dans les organismes complexes, les cellules voisines se comportent et fonctionnent en harmonie via la communication intercellulaire pour le bénéfice de l'organisme entier. Au cours de l'évolution, différents types de communication intercellulaire se sont développés, qui, chez les mammifères, prennent deux formes : 1) la communication humorale et 2) la communication médiée par le contact cellulaire (fig. 3.30). La communication humorale est le plus souvent médiée par des molécules, telles que les facteurs de croissance et les hormones excrétés par certaines cellules et se fixant sur les récepteurs d'autres cellules. La communication intercellulaire basée sur le contact intercellulaire direct est médiée par différentes jonctions, englobant les jonctions par adhérence, les desmosomes et les jonctions gap.

Au cours de la cancérogenèse multi-étapes, les gènes impliqués de manière fondamentale dans la croissance cellulaire sont altérés [1]. On sait que la plupart de ces gènes sont directement ou indirectement impliqués dans le contrôle de la réplication cellulaire (*Le cycle cellulaire*, p. 105) ou dans la mort des cellules

individuelles [2] (*Apoptose*, p. 115). Les gènes impliqués dans la communication intercellulaire contrôlent la croissance cellulaire à un autre niveau. Ces gènes fonctionnent de manière à maintenir la croissance cellulaire en harmonie avec celle des tissus environnants. Etant donné que la plupart des cellules cancéreuses ne prolifèrent pas en harmonie avec les cellules voisines normales, il n'est pas surprenant que la fonction des gènes impliqués dans les mécanismes de communication intercellulaire soit perturbée dans un grand nombre de tumeurs. Ainsi, plusieurs oncogènes (*Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeurs*, p. 97) codent pour des produits impliqués dans la communication intercellulaire humorale: c-erb, c-erbB2 et c-SIS [3]. Il est aussi apparu clairement que la communication intercellulaire médiée par le contact cellulaire joue un rôle crucial dans le contrôle de la croissance cellulaire [4] et les gènes impliqués sont souvent classés comme des gènes suppresseurs de tumeur [5]. Les molécules d'adhérence cellulaire sont aussi impliquées dans la reconnaissance intercellulaire. Plusieurs faisceaux de preuves suggèrent que des fonctions

aberrantes de l'adhérence cellulaire pourraient être impliquées dans l'invasion tumorale et les métastases [6].

Communication intercellulaire par les jonctions gap et cancer

La communication intercellulaire par les jonctions gap est le seul moyen par lequel les cellules échangent des signaux directement de l'intérieur d'une cellule à l'intérieur des cellules voisines [7]. Sachant que le degré de différence entre les cellules tumorales et les cellules qui présentent une homéostasie tissulaire est un déterminant fondamental de la nature de la malignité, on a depuis longtemps posé le postulat que la communication intercellulaire par les jonctions gap devait être dérégulée dans le cancer. La première confirmation fut l'observation d'une restriction de la communication intercellulaire au niveau des jonctions gap dans un certain type de tumeur [8]. Ce phénomène a maintenant été observé dans presque tous les types de tumeurs [4]. Les lignées cellulaires établies à partir des tumeurs, ainsi que les cellules transformées *in vitro*, présentent généralement une détérioration de leur

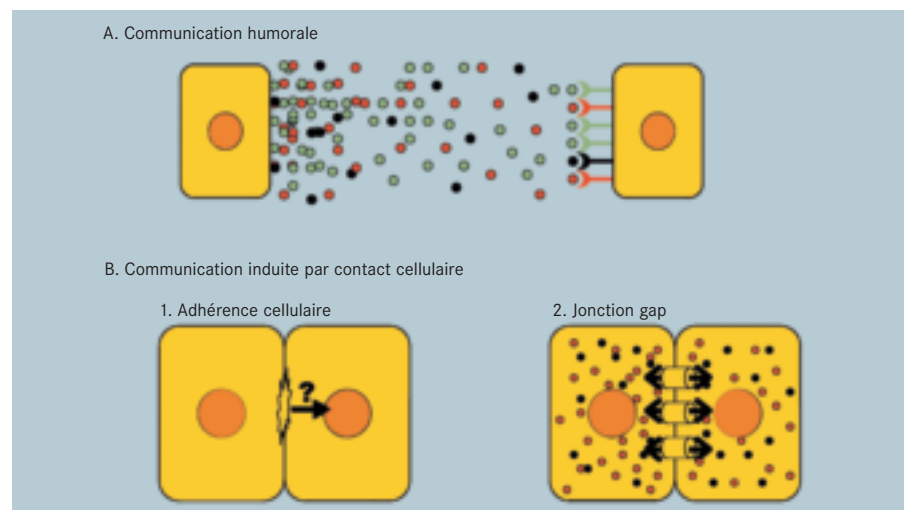


Fig. 3.30 Les relations entre cellules sont assurées par différents types de communication intercellulaire, qui peuvent nécessiter (B) ou non (A) le contact cellulaire.

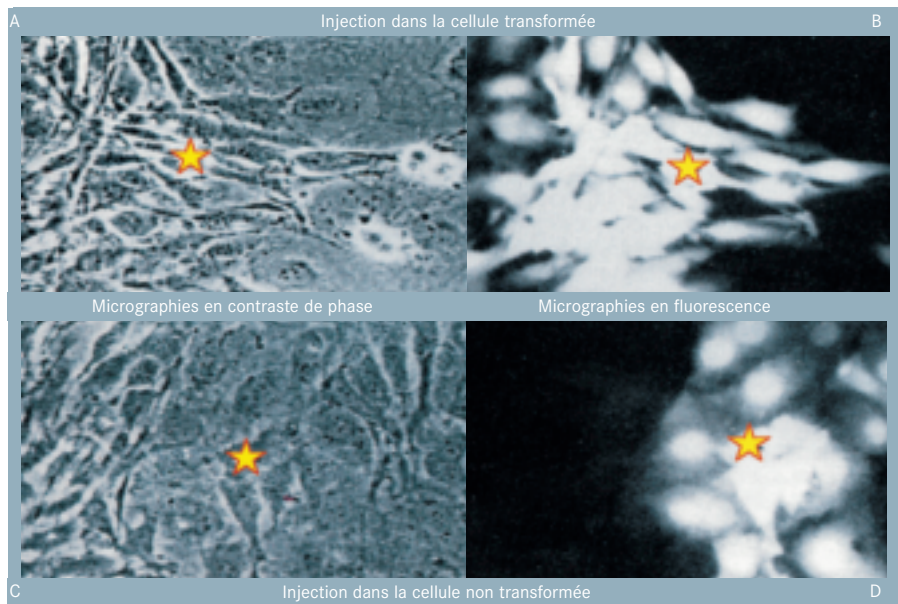


Fig. 3.31 Communication sélective par les jonctions gap : les cellules transformées par un cancérogène chimique (fusiformes et entrecroisées) communiquent entre elles, mais pas avec leurs homologues non transformés. Lorsqu'un colorant fluorescent pouvant se diffuser via les jonctions gap est micro-injecté dans une seule cellule (marquée par une étoile) d'un foyer transformé, on observe une communication entre les cellules transformées mais pas avec les cellules voisines non transformées (A, B). L'injection d'un colorant dans une cellule non transformée qui se situe près d'un foyer transformé permet d'observer une communication entre les cellules non transformées, mais pas avec les cellules transformées (C, D).

fonction de communication intercellulaire au niveau des jonctions gap. La communication intercellulaire via les jonctions gap entre les cellules transformées et leurs homologues voisines normales est sélectivement déficiente dans les cellules murines embryonnaires BALB/c3T3 (fig. 3.31). Une absence de communication intercellulaire hétérologue par les jonctions gap entre des cellules transformées et normales a été observée en utilisant des lignées cellulaires épithéliales de foie de rat et des tumeurs de foie de rat *in vivo*. Il semble qu'une réduction de ce type de communication intercellulaire soit commune à plusieurs cellules tumorales. D'autres études utilisant des modèles multi-étapes de cancérogenèse de foie de rat et de peau de souris ont révélé qu'il y avait, en général, une diminution progressive de la communication intercellulaire par les jonctions gap au cours de la cancérogenèse et de la progression tumorale. Un autre faisceau de preuves, qui implique un rôle causal du blocage de la communication intracellulaire dans la cancérogenèse, est l'observation d'une

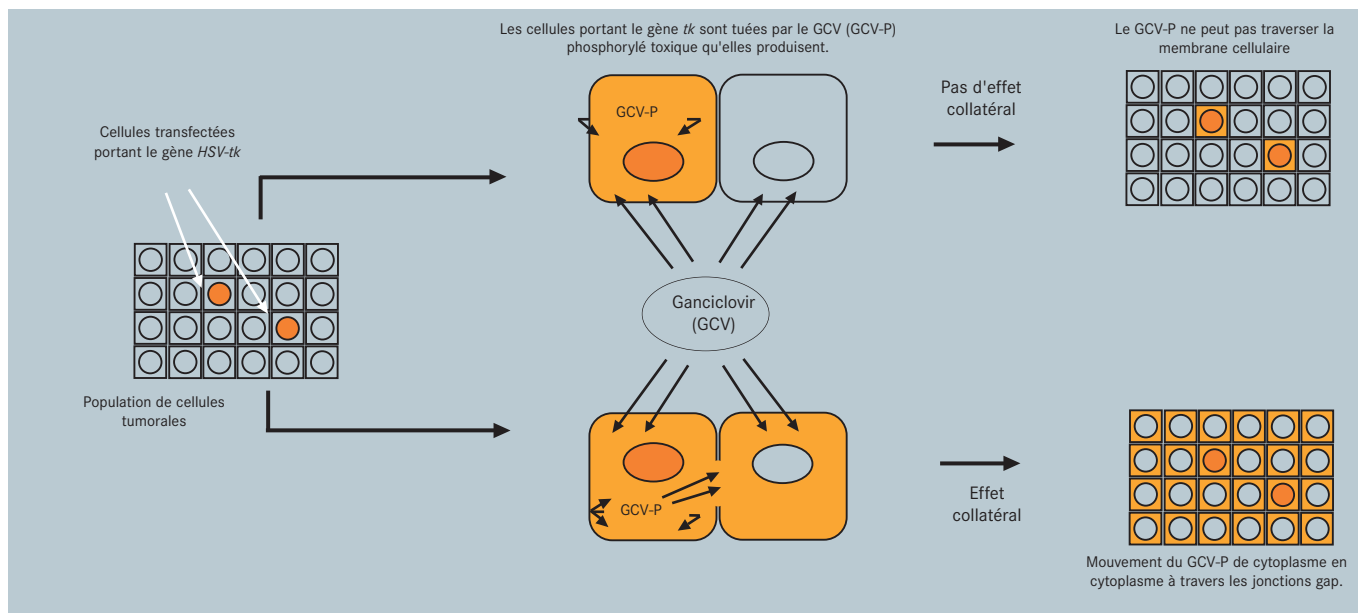


Fig. 3.32 Rôle de l'interaction intercellulaire dans la thérapie génique. Dans une population de cellules tumorales, seules quelques cellules peuvent être atteintes par les vecteurs portant le gène *HSV-tk*. L'expression du gène *HSV-tk* (orange) rend ces cellules sensibles au ganciclovir: elles produisent du ganciclovir phosphorylé qui est toxique. Etant donné que le ganciclovir phosphorylé ne peut pas traverser la membrane cellulaire, théoriquement seules les cellules exprimant le gène *tk* seront éliminées par le traitement au ganciclovir. La diffusion transmembranaire du ganciclovir phosphorylé de cytoplasme en cytoplasme peut induire un effet collatéral suffisant pour éradiquer une population de cellules tumorales, même si seulement un petit nombre de cellules expriment le gène *tk* [13].

modulation de la communication cellulaire au niveau des jonctions gap par les agents ou les gènes impliqués dans la cancérogenèse. L'agent favorisant la tumeur cutanée chez la souris, 12-*O*-tétradécanoylphorbol 13-acétate (TPA) inhibe la communication intercellulaire par les jonctions gap. Beaucoup d'autres agents favorisant les tumeurs inhibent la communication intercellulaire par les jonctions gap [9]. Outre ces produits chimiques, il a été démontré que d'autres stimuli promoteurs de tumeurs, comme une hépatectomie partielle et les blessures cutanées, inhibaient la communication intercellulaire au niveau des jonctions gap. L'activation de différents oncogènes, y compris ceux codant pour src, l'antigène SV-40 T, c-erbB2/neu, raf, fps et ras, entraîne aussi l'inhibition de la communication intercellulaire par les jonctions gap. A l'inverse, certains agents chimiopréventifs favorisent cette communication intercellulaire [10].

Gènes de la connexine et suppression tumorale

Les travaux de Stoker et coll. [11] furent les premiers à montrer que les cellules normales pouvaient bloquer la croissance des cellules malignes avec lesquelles elles étaient en contact. Des indications plus récentes d'un rôle aussi direct de la communication intercellulaire par les jonctions

gap dans la suppression des tumeurs ont émergé d'expériences dans lesquelles les gènes de la connexine étaient transfectés dans des lignées cellulaires malignes dont la communication intercellulaire par les jonctions gap était défectueuse. Dans beaucoup de cas, l'expression des gènes de la connexine réduisait ou supprimait la tumorigénicité des cellules réceptrices [10]. Bien que les gènes suppresseurs de tumeur, et plus particulièrement *p53*, soient mutés dans une grande partie des tumeurs, peu de mutations des gènes de la connexine ont été découvertes dans des tumeurs chez les rongeurs, et aucune n'a été rapportée dans le cancer chez l'homme. Alors que ceci laisse supposer que les mutations des gènes de la connexine sont rares dans la cancérogenèse, seules quelques études (toutes du même laboratoire) portant sur un nombre limité de gènes de la connexine (*Cx32*, *Cx37*[$\alpha 4$] et *Cx43*) ont été réalisées : plusieurs polymorphismes entre les gènes de la connexine chez l'homme et chez les rats ont été décrits; il n'y avait cependant pas de corrélation apparente entre ces polymorphismes et les sites de cancer étudiés [10].

Amélioration de la thérapie du cancer grâce à la communication intercellulaire

Il a été démontré, il y a environ 10 ans, que la communication intercellulaire par

les jonctions gap pouvait être exploitée pour délivrer des agents thérapeutiques au milieu des cellules cancéreuses et ainsi améliorer la thérapie du cancer [12]. Un principe de la thérapie génique est la médiation de la cytotoxicité sélective par l'introduction, dans les cellules malignes, d'un gène qui active un médicament autrement inoffensif. Dans la pratique, seule une fraction du nombre total de cellules tumorales que l'on cherche à éliminer sont transfectées avec succès avec le gène en question. Cependant, au moins dans le cas de la thérapie d'une tumeur cérébrale à base du gène de la thymidine kinase du virus herpes simplex (*HSV-tk*), non seulement les cellules sont transfectées avec le gène affecté par le traitement au ganciclovir, mais les cellules voisines sont elles aussi éliminées en présence de ganciclovir. Plusieurs études ont offert des preuves manifestes selon lesquelles ce phénomène, dit 'effet collatéral' (fig. 3.32) est dû à la communication intercellulaire par les jonctions gap médiée par la connexine. En d'autres termes, le ganciclovir phosphorylé par HSV-tk peut diffuser via les jonctions gap, si bien que même les cellules ne portant pas le gène *HSV-tk* peuvent être éliminées. Le rôle des gènes de la connexine dans cet effet a été confirmé [13].

Gène	Site de cancer/cancer	Modifications observées
Intégrine	Peau, foie, poumon, ostéosarcome	Expression réduite
E-cadhérine	Estomac, côlon, sein, prostate	Mutations: expression réduite
α-caténine	Estomac, côlon, sein, prostate, oesophage, reins, vessie, etc	Expression réduite
β-caténine	Mélanome, côlon	Mutations: expression réduite
γ-caténine	Sein, côlon	Perte de l'expression, translocation dans les noyaux
Connexines	Foie, peau, etc	Expression réduite, localisation aberrante

Tableau 3.4 Exemples de gènes responsables des interactions intercellulaires impliqués dans la cancérogenèse [10].

Transduction du signal à partir du réseau intercellulaire

La principale fonction physiologique de la communication intercellulaire via les jonctions gap consiste probablement à maintenir l'homéostasie en conservant entre les cellules liées par les jonctions gap, l'équilibre du niveau des signaux médiés par les agents de faible poids moléculaire. Ceci implique que la communication intercellulaire puisse contrôler indirectement la croissance cellulaire. Comme cela a déjà été remarqué plus haut, une telle activité est différente de celle médiée par les gènes directement impliqués dans la croissance et la mort cellulaires. Une voie particulièrement importante liant l'interaction cellulaire à la transduction du signal implique la β -caténine, molécule

d'adhérence cellulaire. Si le taux de β -caténine dans le cytoplasme et dans le noyau augmente, il active les facteurs de transcription de la famille TCF (facteur de transcription)/LEF et augmente l'activité des gènes comprenant *C-MYC*, la cycline D1 et la connexine 43. Normalement, les taux de β -caténine dans le cytoplasme et dans le noyau sont maintenus très bas parce qu'un complexe de protéines comportant le produit du gène *APC* (adenoma tous polyposis coli, *Le cancer colorectal*, p. 200), l'axine et la glycogène synthétase kinase 3 β , se lie à la β -caténine libre et place un groupe phosphate sur celle-ci, qui la signale comme devant être détruite [14].

Dans les cellules normales, le taux de β -caténine libre est régulé par le signal

Wnt ('homologue de wingless') depuis l'extérieur de la cellule, qui en fait augmenter le taux en réduisant temporairement l'activité kinase. Cependant, les mutations dans le gène *APC* ou dans la région du gène de la β -caténine (*CTNNB1*) qui code pour la partie de la molécule qui accepte le phosphate, permettent l'augmentation des taux de β -caténine. Les gènes contrôlés par TCF/LEF sont alors activés de manière permanente. Le fait que les mutations des gènes *CTNNB1*, *AXIN1*, *AXIN2* et *APC* aient lieu dans un grand nombre de cancers, y compris dans les cancers du côlon, du sein et de l'endomètre, illustre l'importance de cette voie et accentue la relation entre le contact intercellulaire et la transduction du signal.

REFERENCES

1. Fearon ER, Vogelstein B (1990) A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*, 61: 759-767.
2. Kinzler KW, Vogelstein B (1997) Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature*, 386: 761, 763.
3. Heldin CH (1996) Protein tyrosine kinase receptors. *Cancer Surv*, 27: 7-24.
4. Krutovskikh V, Yamasaki H (1997) The role of gap junctional intercellular communication (GJIC) disorders in experimental and human carcinogenesis. *Histol Histopathol*, 12: 761-768.
5. Hirohashi S (1998) Inactivation of the E-cadherin-mediated cell adhesion system in human cancers. *Am J Pathol*, 153: 333-339.
6. Birchmeier EJ, Behrens J (1994) Cadherin expression in carcinoma: Role in the formation of cell junctions and prevention of invasiveness. *Biochim Biophys Acta*, 1198: 11-26.
7. Bruzzone R, White TW, Paul DL (1996) Connections with connexins: the molecular basis of direct intercellular signaling. *Eur J Biochem*, 238: 1-27.
8. Loewenstein WR, Kanno Y (1966) Intercellular communication and the control of tissue growth: lack of communication between cancer cells. *Nature*, 209: 1248-1249.
9. Trosko JE, Chang CC, Madhukar BV, Klaunig JE (1990) Chemical, oncogene and growth factor inhibition gap junctional intercellular communication: an integrative hypothesis of carcinogenesis. *Pathobiology*, 58: 265-278.
10. Yamasaki H, Omori Y, Zaidan-Dagli ML, Mironov N, Mesnil M, Krutovskikh V (1999) Genetic and epigenetic changes of intercellular communication genes during multistage carcinogenesis. *Cancer Detect Prev*, 23: 273-279.
11. Stoker MG (1967) Transfer of growth inhibition between normal and virus-transformed cells: autoradiographic studies using marked cells. *J Cell Sci*, 2: 293-304.
12. Yamasaki H, Katoh F (1988) Novel method for selective killing of transformed rodent cells through intercellular communication, with possible therapeutic applications. *Cancer Res*, 48: 3203-3207.
13. Mesnil M, Yamasaki H (2000) Bystander effect in herpes simplex virus-thymidine kinase/ganciclovir cancer gene therapy: role of gap-junctional intercellular communication. *Cancer Res*, 60: 3989-3999.
14. Behrens J, Jerchow BA, Wurtele M, Grimm J, Asbrand C, Wirtz R, Kuhl M, Wedlich D, Birchmeier W (1998) Functional interaction of an axin homolog, conductin, with beta-catenin, APC, and GSK3beta. *Science*, 280: 596-599.

APOPTOSE

RESUME

- > Le terme apoptose fait référence à un type de mort cellulaire qui a lieu à la fois physiologiquement et en réponse à des stimuli externes, dont font partie les rayons X et les médicaments anti-cancéreux.
- > La mort cellulaire par apoptose se caractérise par des modifications morphologiques distinctes, différentes de celles survenant au cours de la nécrose.
- > L'apoptose est régulée par plusieurs voies de signalisation différentes. La dérégulation de l'apoptose peut se traduire par une croissance cellulaire désordonnée et ainsi contribuer à la cancérogenèse.
- > L'induction sélective de l'apoptose dans les cellules tumorales compte parmi les stratégies actuelles de développement de nouvelles thérapies contre le cancer.

L'apoptose est un mode de mort cellulaire qui facilite les processus fondamentaux tels que le développement (par exemple, en supprimant les tissus non souhaités au cours de l'embryogenèse) et la réponse immunitaire (par exemple, en éliminant des cellules T auto-réactives). Ce type de mort cellulaire se différencie morphologiquement (fig. 3.33) et fonctionnellement de la nécrose. Précisément, l'apoptose implique des cellules uniques plutôt que des zones de tissus et ne provoque pas d'inflammation. L'homéostasie tissulaire dépend de l'élimination contrôlée des cellules non désirées, souvent dans le contexte d'un continuum dans lequel la spécialisation et la maturation sont finalement suivies de la mort cellulaire au cours de ce qui peut être considéré comme la phase finale de la différenciation. Outre l'élimination dans un contexte physiologique, les cellules qui ont été létalement exposées à des

médicaments cytotoxiques ou à des radiations peuvent subir l'apoptose.

Le processus d'apoptose peut être décrit en faisant référence à des phases distinctes, nommées phase 'régulatrice', 'effectrice' et 'de digestion', respectivement [1]. La phase régulatrice comprend toutes les voies de signalisation qui engagent une cellule dans le processus de mort cellulaire. Certaines de ces voies ne régulent que la mort cellulaire, mais un grand nombre d'entre elles ont des rôles se chevauchant dans le contrôle de la prolifération cellulaire, de la différenciation, de la réponse au stress et de l'homéostasie. Les caspases 'initiatrices' (comprenant la caspase-8, la caspase-9 et la caspase-10) sont fondamentales dans la signalisation de l'apoptose. Leur rôle consiste à activer les caspases 'effectrices' (comprenant la caspase-3 et la

caspase-7) qui sont plus abondantes et qui, à leur tour, provoquent les modifications morphologiques indiquant l'apoptose. Finalement, le processus de digestion implique la reconnaissance des 'restes' cellulaires et leur élimination par l'activité de digestion des cellules voisines.

La définition de la famille de gènes *ced* chez le nématode *Caenorhabditis elegans*, dont les membres sont, à des degrés divers, des homologues des gènes humains *BCL2* (qui supprime l'apoptose), d'*APAF-1* (qui provoque l'activation des caspases) et des caspases elles-mêmes (protéases qui induisent la mort cellulaire), a profondément conditionné l'identification des gènes qui induisent l'apoptose dans les cellules humaines. Le caractère central de l'apoptose dans la biologie du cancer est indiqué par une tumorigenèse excessive

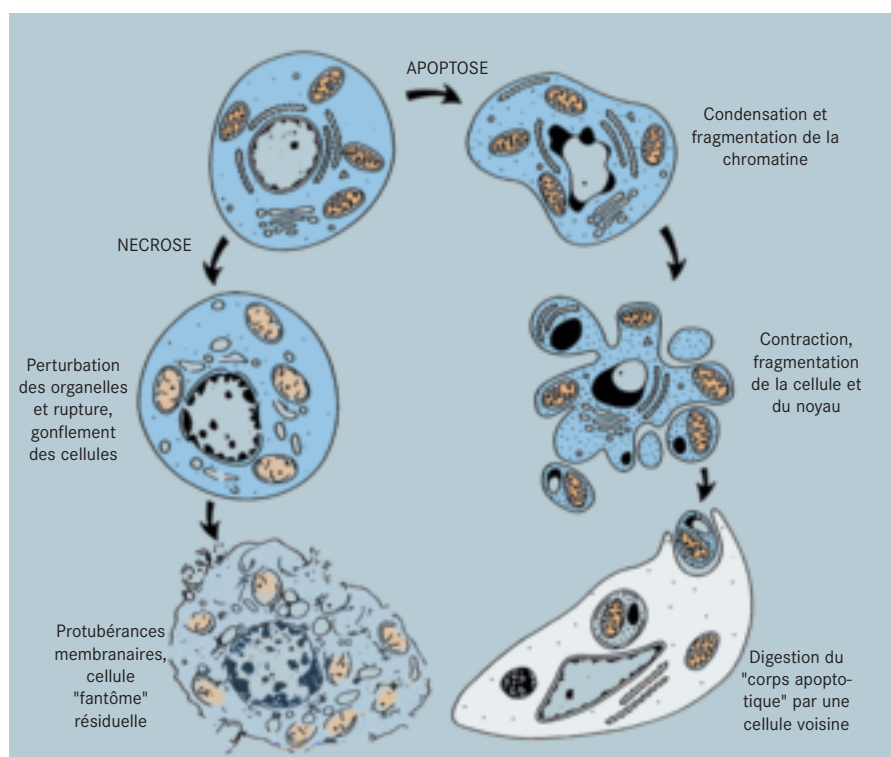


Fig. 3.33 L'apoptose et la nécrose se différencient par des modifications morphologiques caractéristiques.

chez les souris transgéniques pour *BCL-2* et les souris déficientes pour *p53*. La prise en considération de l'apoptose fournit une base pour la mise au point de thérapies nouvelles et conventionnelles contre le cancer.

Rôle de la mort cellulaire dans la croissance tumorale

L'apoptose, ou l'absence d'apoptose, peut être critique pour la tumorigenèse [2]. *BCL2*, un gène qui induit une résistance aux stimuli apoptotiques, a été découvert à la translocation chromosomique t(14:18) dans le lymphome non hodgkinien à cellules B de bas grade. Il est ainsi apparu que l'expansion des cellules néoplasiques pouvait être attribuée à une diminution de la mort cellulaire plutôt qu'à une prolifération rapide. Les défauts de l'apoptose permettent aux cellules néoplasiques de survivre au-delà de la sénescence, fournissant ainsi une protection contre l'hypoxie et le stress oxydatif lors de l'expansion de la masse tumorale. La croissance des tumeurs, notamment en réponse à des cancérogènes chimiques, a été corrélée à des modifications des vitesses de l'apoptose dans les tissus affectés, alors que des populations cellulaires présentant une altération de l'activité proliférative émergent. De manière paradoxale, la croissance de certains cancers, et notamment le cancer du sein, a été positivement corrélée à une augmentation de l'apoptose [3].

Interrelation entre les voies mitogènes et apoptotiques

Il est possible de démontrer une relation dynamique entre la régulation de la croissance/la mitose et de l'apoptose en utilisant une variété de voies de signalisation pertinentes. On a découvert que différents promoteurs de la prolifération cellulaire possédaient une activité proapoptotique [4]. Ainsi, l'expression ectopique de l'oncogène *C-MYC* (normalement associé à l'activité proliférative) induit l'apoptose dans des cellules en culture privées de sérum (ce qui autrement empêche la prolifération). Les oncogènes qui stimulent la mitogenèse peuvent aussi activer l'apoptose. Ceux-ci

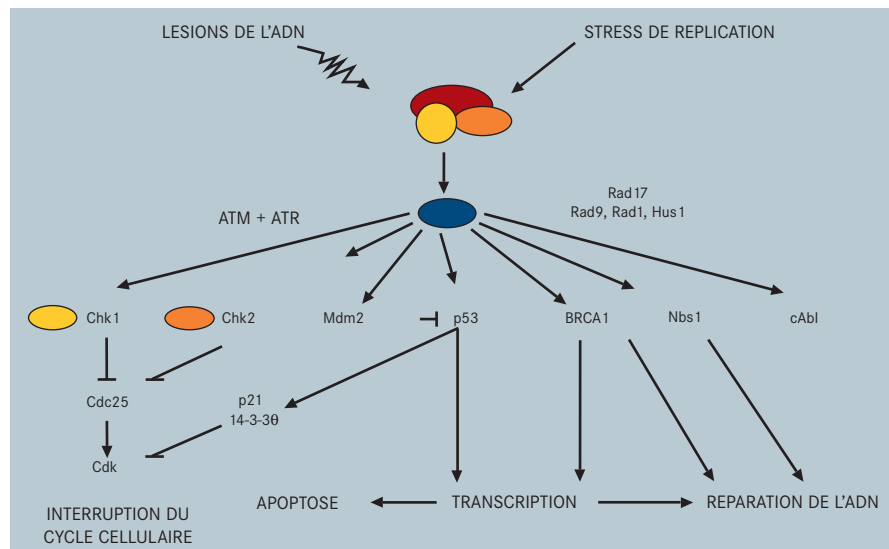


Fig. 3.34 La réponse aux lésions de l'ADN est induite par plusieurs voies de signalisation et peut comprendre l'apoptose

comprennent les oncogènes *RAS*, *MYC* et *E2F*. Les mutations de *E2F* qui empêchent son interaction avec la protéine du rétinoblastome (pRb) accélèrent l'entrée en phase S et l'apoptose. Une fonction de pRb consiste à supprimer l'apoptose : les cellules déficientes en pRb semblent plus susceptibles à l'apoptose induite par p53. Des agents comme les rayonnements ou les médicaments cytotoxiques provoquent une interruption du cycle cellulaire et/ou la mort cellulaire [5]. Les lésions de l'ADN provoquées par les radiations ou les médicaments sont détectées par différents moyens (fig. 3.34). La protéine kinase dépendante de l'ADN et le gène muté de l'ataxie télangiectasie (*ATM*) (ainsi que la protéine *ATR* apparentée) se lient à l'ADN endommagé et initient des cascades de phosphorylation pour transmettre les signaux des lésions. La protéine kinase dépendante de l'ADN jouerait un rôle clé dans la réponse aux cassures de l'ADN double-brin. L'*ATM* joue un rôle important dans la réponse aux lésions de l'ADN provoquées par les rayonnements ionisants, en contrôlant la phosphorylation initiale des protéines telles que p53, Mdm2, BRCA1, Chk2 et Nbs1. D'autres détecteurs des lésions de l'ADN comprennent les homologues mammaliens des protéines de levure de

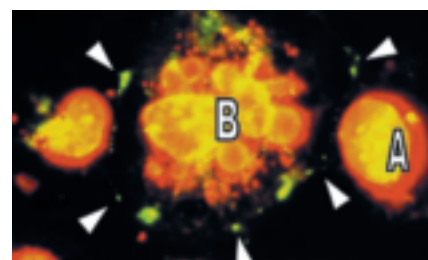


Fig. 3.35 La mort cellulaire par apoptose requiert une communication intracellulaire via les jonctions gap. Expression et position intracellulaire de la connexine 43 dans des cellules de carcinome de la vessie chez le rat, saines (A) et apoptotiques (B). Les flèches indiquent l'emplacement de la connexine 43 dans des zones de contact intercellulaire entre des cellules apoptotiques (B) et non apoptotiques (A). La contre-coloration de l'ADN avec de l'iodure de propidium révèle la fragmentation du noyau, typique de l'apoptose (B).

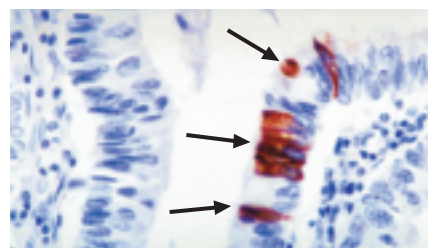


Fig. 3.36 Cellules apoptotiques dans un adénome, visualisées par immunohistochimie (rouge). L'apoptose se limite à des cellules uniques, contrairement à la nécrose, qui implique typiquement des groupes de cellules. L'apoptose n'entraîne pas de réponse inflammatoire

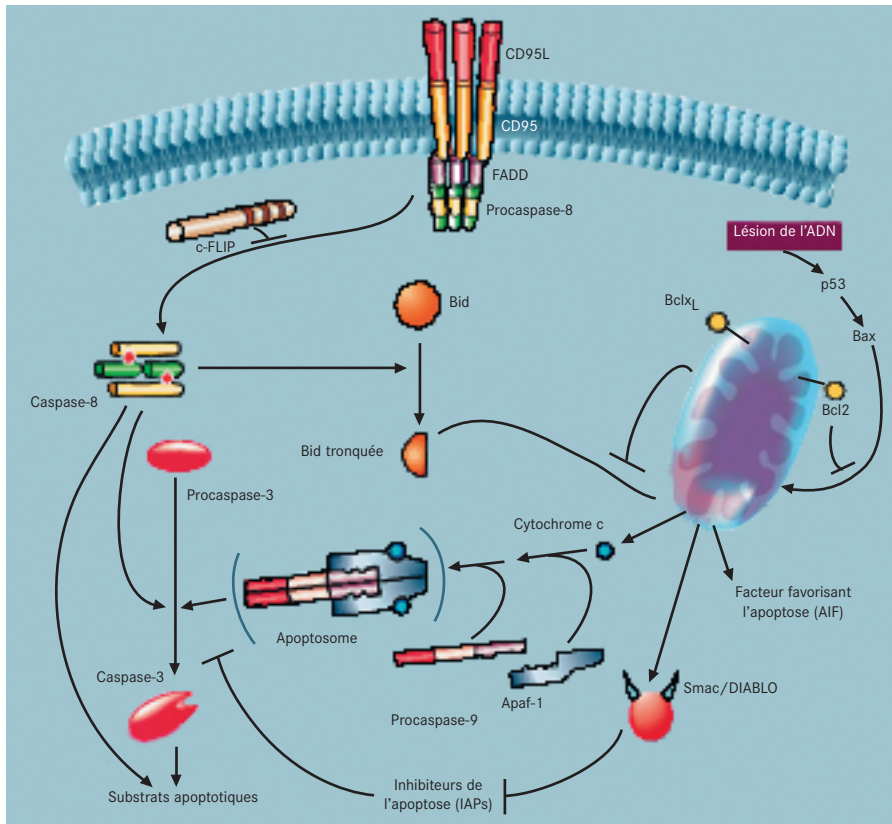


Fig. 3.37 L'apoptose a lieu lorsque des protéases spécifiques (caspases) digèrent des protéines critiques dans la cellule. Les caspases sont normalement présentes sous la forme de procaspases inactives. Deux voies entraînent leur activation. La voie des récepteurs de mort (en haut à gauche de la figure) est stimulée lorsque des ligands se lient à des récepteurs de mort, comme CD95/Fas. La voie mitochondriale est stimulée par des agressions internes, telles que des lésions de l'ADN, ainsi que par des signaux extracellulaires. Dans les deux voies, les procaspases sont mises en contact. Elles se clivent alors les unes les autres pour libérer la caspase active. La liaison du ligand (FasL ou CD95L) à CD95 rassemble les molécules des procaspases 8 ; la libération des composants mitochondriaux rassemble les procaspases 9. Les caspases 8 et 9 actives activent alors d'autres procaspases comme la procaspase 3.

type PCNA, Rad1, Rad9 et Hus 1, ainsi que l'homologue du facteur de réplication C de levure, Rad17. Les molécules spécifiques détectent le mésappariement ou la méthylation non appropriée des nucléotides. Après l'exposition de cellules mammaliennes à des agents lésant l'ADN, p53 est activé et, parmi plusieurs 'cibles' ayant par conséquent subi une régulation positive, se trouve l'inhibiteur des kinases cycline-dépendantes p21 (qui provoque l'interruption en G1) et Bax (qui induit l'apoptose). Ainsi, le gène suppresseur de tumeur p53 induit deux réponses aux lésions de l'ADN dues à des rayonnements ou à des médicaments cytotoxiques: l'interruption

du cycle cellulaire en phase G1 et l'apoptose (*Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur*, p. 97). La sérine/thréonine kinase Chk2 est aussi capable d'interagir positivement avec p53 et BRCA1. Chk2 et la kinase fonctionnellement apparentée Chk1 semblent jouer un rôle dans l'inhibition de l'entrée en mitose via l'inhibition de la phosphatase Cdc25 (*Le cycle cellulaire*, p. 105).

Phase de régulation

Deux voies principales de signalisation apoptotiques ont été identifiées dans les cellules mammaliennes (fig. 3.37). La voie 'extrinsèque' dépend des modifications conformationnelles de certains récep-

teurs de la surface cellulaire, après liaison des ligands respectifs. La voie 'intrinsèque' fait intervenir la fonction mitochondriale. Elle est initiée par une carence en facteur de croissance, des corticostéroïdes ou des lésions de l'ADN dues à une irradiation ou à des médicaments cytotoxiques.

Récepteurs de la surface cellulaire

L'apoptose peut être induite par des molécules de signalisation, généralement des polypeptides tels que des facteurs de croissance ou des molécules apparentées, qui se lient aux récepteurs de 'mort' sur la surface cellulaire [6]. Cette mort cellulaire a été étudiée à l'origine par rapport à la réponse immunitaire, mais elle présente des ramifications bien plus vastes. Les récepteurs les mieux caractérisés appartiennent à la superfamille des gènes des récepteurs du facteur de nécrose des tumeurs (*TNF*). Outre un domaine de liaison au ligand, les récepteurs de mort contiennent une séquence cytoplasmique homologue dite 'domaine de mort'. Les membres de cette famille comprennent le récepteur Fas/APO-1/CD95 et le récepteur TNF-1 (qui se lie au TNF α). L'activation du récepteur Fas (ou CD95) par son ligand spécifique (FasL ou CD95L) se traduit par une modification conformationnelle de sorte que le 'domaine de mort' interagit avec la molécule adaptatrice FADD qui se lie alors à la procaspase 8. Dans certains types de cellules, l'apoptose induite par les médicaments est associée à l'activation de Fas. L'irradiation ultraviolette active le récepteur Fas en l'absence du ligand. Vingt-huit pour cent des acides aminés de TRAIL (ligand inducteur de l'apoptose lié au facteur de nécrose des tumeurs, Apo-2L) sont identiques à ceux de FasL. TRAIL n'induit la mort cellulaire que dans les cellules tumorigènes ou transformées, pas dans les cellules normales [8].

Régulation de l'apoptose par les gènes de la famille BCL2

Si les membres de la famille des 'récepteurs de mort' et leurs ligands partagent des éléments structurels, les agents et les stimuli initiant la voie mitochondriale vers

l'apoptose sont divers. Une modification de la fonction mitochondriale souvent médiée par les membres de la famille *BCL2* est toutefois commune à ces stimuli [9]. Chez l'homme, au moins 16 homologues de *BCL2* ont été identifiés. Plusieurs membres de la famille (comprenant Bcl-2, Bcl-x_L, Bcl-W) suppriment l'apoptose, alors que d'autres l'induisent, et peuvent être subdivisés en se basant sur leur capacité à se dimériser avec la protéine Bcl-2 (Bad, Bik, Bid) ou non (Bax, Bak). La phosphorylation de la protéine Bad par une kinase spécifique (Akt/PKB) et par d'autres kinases empêche la dimérisation avec Bcl-2 et favorise la survie cellulaire. Au moins deux mécanismes d'action distincts sont reconnus : la liaison de Bcl-2 (ou autres membres de la famille) avec des membres pro- ou anti-

apoptotiques de la famille Bcl-2 ou la formation de pores dans les membranes mitochondriales. Bcl-x_L est un puissant suppresseur de la mort qui subit une régulation positive dans certains types de tumeurs. Bax est un promoteur de la mort qui est inactivé dans certains types de cancers du côlon, de cancer de l'estomac et dans les malignités hématopoïétiques. Grâce à des sites de liaison pertinents, Bax se trouve sous le contrôle transcriptionnel direct de p53.

Implication des mitochondries

L'apoptose induite par des médicaments cytotoxiques s'accompagne de modifications critiques dans les mitochondries. De tels stimuli apoptotiques induisent la translocation de Bax du cytosol aux mitochondries, ce qui entraîne la libération du cytochrome c. La perte du potentiel transmembranaire suit la libération du cytochrome c et dépend de l'activation des caspases (voir ci-après), contrairement à la libération du cytochrome c. Bcl-2 et Bcl-x_L se trouvent principalement dans la membrane mitochondriale externe. Bcl-2, Bcl-x_L et Bax peuvent former des canaux ioniques lorsqu'ils sont ajoutés à des membranes synthétiques, et ceci permet peut-être d'expliquer leur impact sur la biologie des mitochondries [10]. Dans le cytosol, après avoir été libéré des mitochondries, le cytochrome c active les caspases en formant un complexe ('apoptosome') avec Apaf-1 (facteur activant la protéase apoptotique 1), la procaspase 9 et l'ATP. Il semble possible que Bcl-2/Bcl-x_L puisse supprimer l'apoptose, soit en empêchant la libération du cytochrome c, soit en interférant avec l'activation des caspases par le cytochrome c et Apaf-1. La production soutenue de monoxyde d'azote (NO) peut entraîner la libération du cytochrome c mitochondrial dans le cytoplasme et ainsi contribuer à l'activation des caspases. Cependant, NO est impliqué dans plusieurs aspects de l'apoptose et peut agir à la fois comme un promoteur et comme un inhibiteur, selon les cas [11].

Phase effectrice et phase de digestion
Chez les mammifères, au moins 13

protéases qui induisent la décomposition de la structure cellulaire au cours de l'apoptose ont été identifiées et sont désignées comme les caspases 1 à 13 [12]. Elles possèdent toutes un site actif cystéine et clivent les substrats après les résidus d'acide aspartique. Elles existent sous la forme de zymogènes inactifs, mais sont activées par différents processus qui impliquent le plus souvent le clivage de leurs proformes (désignées procaspases 8, etc.) à des sites particuliers, générant ainsi des sous-unités qui forment des protéases actives se composant de deux grandes et de deux petites sous-unités. Des cascades protéolytiques peuvent avoir lieu avec certaines caspases fonctionnant comme des initiateurs en amont (qui possèdent de grands prodomaines N-terminaux et qui sont activées par des interactions interprotéiques) et d'autres étant des effectrices en aval (activées par le clivage des protéases). Comme on l'a noté plus haut, au moins deux voies d'activation des caspases peuvent être distinguées: l'une impliquant des complexes FADD ou protéine-protéine similaires et l'autre induite par la libération du cytochrome c. Dans la première, le marquage de l'affinité suppose que la caspase 8 active les caspases 3 et 7 et que la caspase 3, à son tour, puisse activer la caspase 6. D'un autre côté, la libération du cytochrome c dans le cytoplasme se traduit par l'activation de la caspase 9, qui à son tour active la caspase 3. Alors que la voie intrinsèque vers l'activation de la caspase 3 peut être différenciée de la voie extrinsèque (c'est-à-dire l'activation par Fas, etc.), il est possible de démontrer certaines interactions. Ainsi, la caspase 9 est capable d'activer la caspase 8. Néanmoins, les voies sont distinctes au point que les animaux dépourvus de caspase 8 sont résistants à l'apoptose induite par Fas ou le TNF tout en étant susceptibles aux médicaments chimiothérapeutiques ; les cellules présentant une déficience en caspase 9 sont sensibles à l'élimination par Fas/TNF mais présentent une résistance aux médicaments et à la dexaméthasone. Finalement, la mort de certaines cellules peut avoir lieu indépendamment de la caspase 3. Les

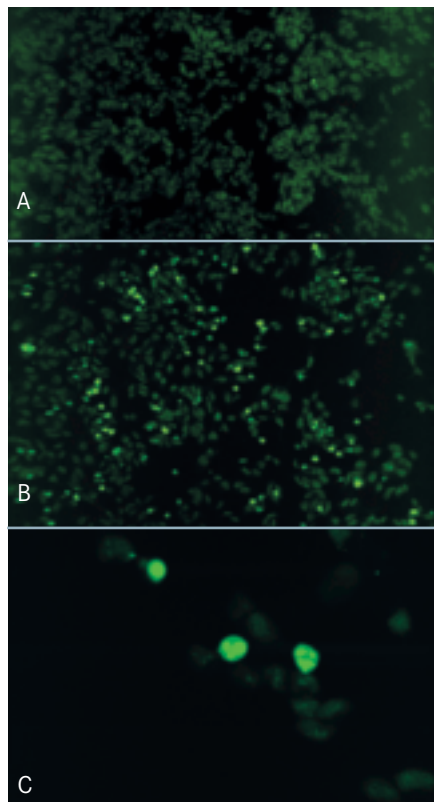


Fig. 3.38 Les cellules de neuroblastome traitées par rayonnements ionisants subissent l'apoptose. Le test TUNEL a été utilisé pour visualiser les cellules apoptotiques (vertes) avant (A) et 24 heures après (B) le traitement aux rayons X (5 Gray). Les gros plans montrent une fragmentation des noyaux des cellules apoptotiques (C).

caspases 3, 7 et 9 sont inactivées par des protéines de la famille des inhibiteurs de l'apoptose (IAP) qui sont des suppresseurs présents pendant l'évolution. La protéine IAP 'survivine' est surexprimée dans une grande partie des cancers humains. On sait peu de choses du rôle des mutations des caspases dans le cancer.

Substrats des caspases et étapes tardives de l'apoptose

A l'origine, l'apoptose avait été définie par référence à une modification morphologique spécifique. En fait, la mitose et

l'apoptose se caractérisent par la perte de la liaison au substrat, la condensation de la chromatine, la phosphorylation et la séparation des lamines nucléaires. Ces modifications peuvent maintenant être attribuées à l'activation des caspases et à ses conséquences.

On connaît plus de 60 substrats des caspases, et la majorité d'entre eux sont spécifiquement clivés par la caspase 3 qui peut aussi traiter les procaspases 2, 6, 7 et 9 [13]. En dépit de la multiplicité des substrats, l'activité protéase médiée par les caspases est spécifique et il est prob-

able qu'elle représente la plus grande partie des modifications morphologiques associées à l'apoptose. Les caspases clivent les composants clés du cytosquelette, comprenant l'actine ainsi que les lamines nucléaires et d'autres protéines structurales. Les classes d'enzymes clivées par les caspases englobent les protéines impliquées dans le métabolisme et la réparation de l'ADN dont un exemple est la poly(ADP-ribose)-polymérase et la protéine kinase dépendante de l'ADN. D'autres classes de substrats comprennent différentes kinases, des protéines

MEDICAMENTS CIBLANT LES VOIES DE TRANSDUCTION DU SIGNAL

Dans les organismes multicellulaires complexes, la prolifération, la différenciation et la survie cellulaires sont régulées par un certain nombre d'hormones extracellulaires, de facteurs de croissance et de cytokines. Ces molécules se lient aux récepteurs cellulaires et communiquent avec le noyau de la cellule par un réseau de voies de signalisation intracellulaire. Dans les cellules cancéreuses, les proto-oncogènes peuvent perturber les composants clés de ces voies de transduction du signal par leur surexpression ou leur mutation, aboutissant à une signalisation cellulaire et à une prolifération cellulaire non contrôlées. Sachant qu'un grand nombre de ces composants peuvent être surexprimés ou mutés dans le cancer humain, la cascade de signalisation cellulaire offre toute une variété de cibles pour la thérapie contre le cancer (Adjei AA, *Current Pharmaceutical Design*, 6: 471-488, 2000).

Différentes approches ont été utilisées pour attaquer ces cibles. Elles comprennent des agents cytotoxiques classiques ainsi que des médicaments inhibiteurs de petites molécules. Par ailleurs, des oligonucléotides anti-sens, des vaccins, des anticorps, des ribozymes et des approches de thérapie génique ont été utilisées. Le diagramme illustre les voies de signalisation cellulaire qui sont la cible des agents anticancéreux actuellement en phase d'essais cliniques. Le médicament Gleevec est déjà utilisé en pratique clinique (*La leucémie*, p. 248). On

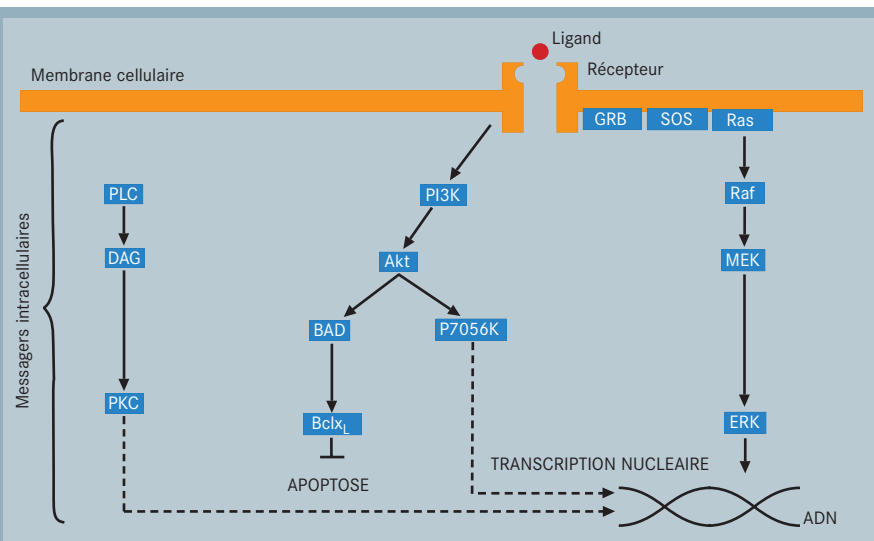


Fig. 3.39 Voies de signalisation ciblées par les agents anticancéreux. PI3K = phosphoinositide-3-kinase ; PLC = phospholipase C ; PKC = protéine kinase C ; MEK = protéine kinase kinase activée par un mitogène ; ERK = kinase régulée par un signal extracellulaire ; Akt = protéine kinase B (PKB) ; BAD = protéine de la mort associée au Bcl - XL/Bcl-2 ; VEGF = facteur de croissance vasculaire endothélial ; HER = famille des récepteurs du facteur de croissance épidermique humain ; PDGF = facteur de croissance dérivé des plaquettes ; FGF = facteur de croissance fibroblastique ; SOS = protéine d'échange du nucléotide guanine "son of sevenless" ; GRB = protéine liée au récepteur du facteur de croissance.

espère qu'à l'avenir, une combinaison des agents ciblant les voies parallèles, ainsi que des combinaisons avec des agents cytotoxiques classiques amélioreront le devenir des patients cancéreux.

Les classes d'agents et leurs cibles potentielles comprennent :

> Les inhibiteurs des ligands, comme l'anticorps humain recombinant anti-VEGF (rHu mAbVEGF)

> Les récepteurs, anticorps anti-récepteurs et inhibiteurs des récepteurs de la tyrosine kinase

> Les inhibiteurs de la RAS farnesyltransférase

> Les inhibiteurs de RAF

> Les inhibiteurs de MEK

> Les analogues de la rapamycine

> Les inhibiteurs de la protéine kinase C (PKC)

> Les inhibiteurs de la dégradation protéique

> Les inhibiteurs du transport des protéines

des voies de transduction du signal et des protéines impliquées dans le contrôle du cycle cellulaire, illustrées par pRb. Le clivage de certains substrats est spécifique du type cellulaire. L'activité des caspases représente le clivage internucléosomique de l'ADN, un des premiers indicateurs biochimiques caractérisés de l'apoptose. ICAD/DFF-45 est un partenaire de liaison et un inhibiteur de l'endonucléase CAD (ADNase activée par les caspases), et le clivage de ICAD par la caspase 3 atténue l'inhibition et favorise l'activité endonucléase de CAD.

Implications thérapeutiques

En théorie, la connaissance des voies critiques de signalisation ou des voies effectrices qui déclenchent l'apoptose fournit une base pour l'intervention thérapeutique, y compris pour le développement de nouveaux médicaments destinés à activer des voies particulières. Plusieurs options sont à l'étude [14]. Des tentatives visant à exploiter les connaissances des processus apoptotiques pour augmenter l'efficacité ou la spécificité des thérapies actuellement disponibles sont

en cours. Aucune réponse simple n'a émergé. Ainsi, par exemple, une augmentation relative de l'expression de Bcl-2 (qui, dans beaucoup de situations expérimentales inhibe l'apoptose) n'est pas nécessairement le signe d'un pronostic réservé et l'inverse semble vrai pour certains types de tumeurs. Dans des systèmes expérimentaux, les cellules acquérant des défauts apoptotiques (par exemples, les mutations de p53) survivent plus facilement au stress hypoxique et aux effets des médicaments cytotoxiques [15]. Cependant, les études cliniques n'ont pas permis d'établir de manière fiable que la mutation de p53 était associée à une faible réponse à la chimiothérapie [16].

Il est possible que de petites molécules interfèrent avec la fonction des membres de la famille Bcl-2 [17]. Dans des modèles animaux précliniques, la suppression de Bcl-2 par un oligonucléotide anti-sens s'est avérée retarder la croissance tumorale et cette approche fait actuellement l'objet d'essais cliniques. De la même manière, des nucléotides anti-sens dirigés contre la 'survivine' sont en cours d'évaluation. La possibilité d'utiliser le TRAIL recombinant

pour induire l'apoptose dans les cellules malignes est à l'étude. TRAIL forme la base du traitement de la leucémie promyélocytaire par l'acide *tout-trans* rétinolique [18]. Le développement d'inhibiteurs des caspases pour le traitement de certaines pathologies dégénératives (non cancéreuses) caractérisées par une apoptose excessive est aussi digne d'intérêt.

Les médicaments qui se sont avérés induire spécifiquement l'apoptose comprennent les agents chimiopréventifs (*Chimioprévention*, p. 153), illustrés par la 4-hydroxyphénylerétinamide. Le butyrate, un acide gras à chaîne courte produit par fermentation bactérienne de fibres alimentaires, inhibe la croissance cellulaire *in vitro* et favorise la différenciation. Il induit aussi l'apoptose. Ces deux rôles peuvent contribuer à son action de prévention du cancer colorectal. En outre, l'expression de l'enzyme cyclo-oxygénase (COX-2) peut moduler l'apoptose intestinale via des modifications de l'expression de Bcl-2. L'aspirine et les médicaments similaires, qui inhibent COX-2, peuvent promouvoir l'apoptose et empêcher la formation de tumeurs.

REFERENCES

1. Strasser A, O'Connor L, Dixit VM (2000) Apoptosis signaling. *Annu Rev Biochem*, 69: 217-245.
2. Kaufmann SH, Gores GJ (2000) Apoptosis in cancer: cause and cure. *Bioessays*, 22: 1007-1017.
3. Parton M, Dowsett M, Smith I (2001) Studies of apoptosis in breast cancer. *BMJ*, 322: 1528-1532.
4. Choisy-Rossi C, Yonish-Rouach E (1998) Apoptosis and the cell cycle: the p53 connection. *Cell Death Differ*, 5: 129-131.
5. Rich T, Allen RL, Wyllie AH (2000) Defying death after DNA damage. *Nature*, 407: 777-783.
6. Peter ME, Krammer PH (1998) Mechanisms of CD95 (APO-1/Fas)-mediated apoptosis. *Curr Opin Immunol*, 10: 545-551.
7. Yeh WC, Hakem R, Woo M, Mak TW (1999) Gene targeting in the analysis of mammalian apoptosis and TNF receptor superfamily signaling. *Immunol Rev*, 169: 283-302.
8. Griffith TS, Lynch DH (1998) TRAIL: a molecule with multiple receptors and control mechanisms. *Curr Opin*

Immunol, 10: 559-563.

9. Gross A, McDonnell JM, Korsmeyer SJ (1999) BCL-2 family members and the mitochondria in apoptosis. *Genes Dev*, 13: 1899-1911.
10. Matsuyama S, Llopis J, Deveraux QL, Tsien RY, Reed JC (2000) Changes in intramitochondrial and cytosolic pH: early events that modulate caspase activation during apoptosis. *Nat Cell Biol*, 2: 318-325.
11. Chung HT, Pae HO, Choi BM, Billiar TR, Kim YM (2001) Nitric oxide as a bioregulator of apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun*, 282: 1075-1079.
12. Kumar S (1999) Regulation of caspase activation in apoptosis: implications in pathogenesis and treatment of disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 26: 295-303.
13. Porter AG, Janicic RU (1999) Emerging roles of caspase-3 in apoptosis. *Cell Death Differ*, 6: 99-104.
14. Nicholson DW (2000) From bench to clinic with apoptosis-based therapeutic agents. *Nature*, 407: 810-816.
15. Zhou BB, Elledge SJ (2000) The DNA damage

response: putting checkpoints in perspective. *Nature*, 408: 433-439.

16. Brown JM, Wouters BG (1999) Apoptosis, p53, and tumor cell sensitivity to anticancer agents. *Cancer Res*, 59: 1391-1399.
17. Zheng TS (2001) Death by design: the big debut of small molecules. *Nat Cell Biol*, 3: E43-E46.
18. Altucci L, Rossin A, Raffelsberger W, Reitmair A, Chomienne C, Gronemeyer H (2001) Retinoic acid-induced apoptosis in leukemia cells is mediated by paracrine action of tumor-selective death ligand TRAIL. *Nat Med*, 7: 680-686.

SITE INTERNET

The European Cell Death Organization:
<http://www.ecdo.dote.hu/>

INVASION ET METASTASE

RESUME

> La capacité des cellules tumorales à envahir et à coloniser des sites distants est une caractéristique majeure différenciant les tumeurs bénignes des cancers malins.

> La plupart des tumeurs humaines conduisent au décès en raison de l'invasion métastatique plutôt que des effets locaux indésirables du néoplasme primitif.

> La dissémination métastatique débute généralement par un envahissement des ganglions lymphatiques régionaux, suivi d'une diffusion hématogène dans tout le corps. Les métastases peuvent apparaître cliniquement plusieurs années après la résection de la tumeur primaire.

> Les procédés actuels ne permettent pas de détecter les micrométastases en routine, et la recherche de thérapies efficaces et sélectives contre la croissance métastatique reste un défi majeur.

(Encadré : *Classification TNM des Tumeurs Malignes*, p. 126).

Il est absolument nécessaire d'identifier des indicateurs fiables du potentiel métastatique, étant donné que la détection clinique de la dissémination métastatique est souvent synonyme d'un mauvais pronostic. Les méthodes actuelles de détection de nouvelles tumeurs, comprenant la tomodensitométrie (CT scan) ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM), les ultrasons ou la mesure des marqueurs circulants comme l'antigène carcinoembryonnaire (CEA), l'antigène spécifique de la prostate (PSA) ou l'antigène du cancer 125 (CA 125) ne sont pas suffisamment sensibles pour détecter des micrométastases. Une meilleure compréhension des mécanismes moléculaires des métastases est nécessaire. Il est évident que la croissance métastatique reflète à la fois une perte et un gain de fonction et, en effet, la recherche de gènes 'suppresseurs des métastases' s'est avérée plus fructueuse que l'identification de gènes dont on est sûr qu'ils

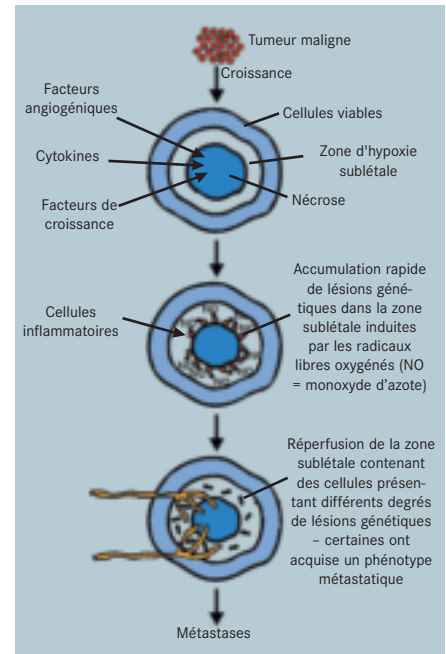


Fig. 3.40 L'hypothèse de l'hypoxie suggère que la progression des tumeurs malignes vers un phénotype métastatique est induite par une déficience en oxygène et par la nécrose tumorale qui en résulte.

Le terme métastase (du grec signifiant 'changement de place') fait référence à la croissance de tumeurs secondaires en des sites distants d'un néoplasme primitif. Ce terme différencie donc les lésions bénignes des lésions malignes, et caractérise la dernière étape du processus multi-étape de la progression tumorale. La croissance métastatique est la principale cause d'échec des traitements et de décès des patients cancéreux. Bien que les tumeurs secondaires puissent provenir de l'essaimage de cellules dans des cavités corporelles, le terme métastase est généralement réservé à la dissémination des cellules tumorales via le sang ou le système lymphatique. La propagation dans le fluide cérébrospinal et le passage transcoelomique est aussi possible. La plupart des patients cancéreux (60 à 70 %) présentent des métastases manifestes ou occultes lors du diagnostic, et le pronostic pour la majorité de ces patients est sombre

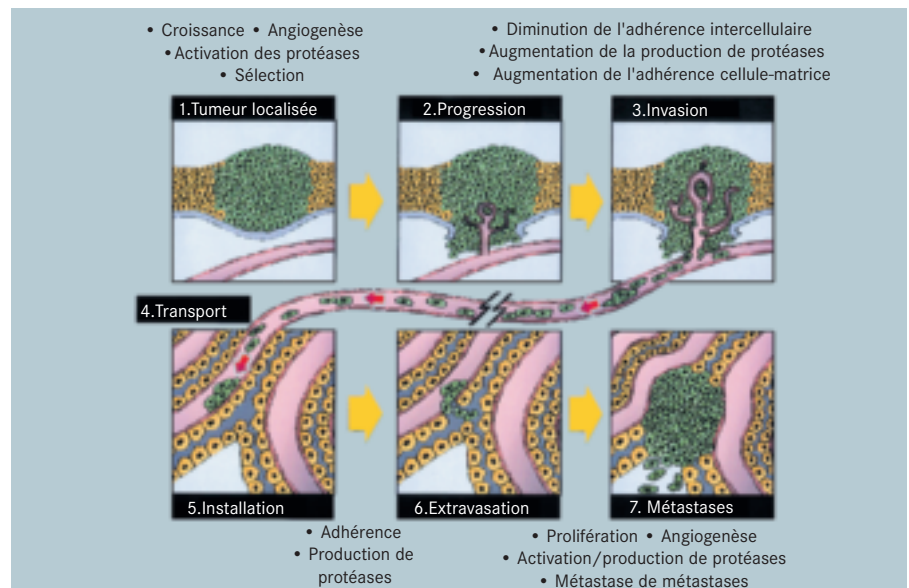


Fig. 3.41 Etapes du processus métastatique, illustrées par rapport à la dissémination d'une tumeur primaire d'un épithélium superficiel au foie.

Gène	Type(s) de cancer	Mécanisme
Famille nm23 (H 1-6) des nucléosides diphosphates kinases	Sein (foie, ovaire, mélanome)	Migration cellulaire ? Signalisation via les protéines G, assemblage des microtubules
<i>PTEN/MMAC1</i>	Prostate, gliome, sein	Migration, adhérences focales
<i>KAI1/CD82/C33</i>	Prostate, estomac, côlon, sein, pancréas, poumon	Adhérence intercellulaire, motilité
<i>CAD1/E-cadhérine</i>	Différents adénocarcinomes	Adhérence intercellulaire, organisation épithéliale
<i>MKK4/SEK1</i>	Prostate	Réponse cellulaire au stress ?
<i>KISS-1</i>	Mélanome, cancer du sein	Transduction du signal ? Régulation de MMP-9?
<i>BRMS1</i>	Sein	Communication cellulaire, motilité
<i>DPC4</i>	Côlon, pancréas	?

Tableau 3.5 Gènes suppresseurs présumés de métastases.

stimulent spécifiquement le processus métastatique [1].

Génétique des métastases

Avec la publication de la séquence du génome humain, et différentes initiatives majeures telles que le Cancer Genome Project au Royaume-Uni et le Cancer Genome Anatomy Project aux USA, la recherche de gènes régulés de manière positive, mutés ou perdus dans des cancers métastatiques (Tableau 3.5) a gagné du terrain. Il est maintenant possible d'utiliser la microdissection par capture

laser et l'analyse en série de l'expression des gènes (SAGE), d'isoler les cellules cancéreuses invasives et de comparer leur expression protéique ou génique à celle de cellules normales ou non invasives du même patient [2]. Avant ceci, les techniques de transfection de chromosomes ou d'ADN de cellules métastatiques à des cellules non métastatiques (ou vice versa), d'hybridation soustractive/d'ACP différentielle, de puces à ADNc et autres techniques, ont permis d'identifier certains gènes spécifiquement liés aux métastases, bien que beaucoup d'autres ainsi identifiés

soient aussi associés à la croissance tumorale ou à des processus développementaux.

Les événements qui conduisent aux métastases cancéreuses comprennent des modifications de l'adhérence cellule-à-cellule et cellule-à-matrice, des altérations de la forme cellulaire, la déformabilité et la motilité, l'invasion des tissus normaux voisins, l'accès aux canaux lymphatiques ou vasculaires, la dissémination via le sang ou la lymphe, la survie des mécanismes de défense hôte, l'extravasation et la colonisation de sites secondaires (fig. 3.41). On sait maintenant que différentes caractéristiques des cellules cancéreuses stimulent le processus métastatique, et on a identifié une grande partie des événements moléculaires qui sous-tendent ce processus. Cependant, la capacité de pronostiquer des métastases cachées et la découverte de thérapies sélectives et efficaces contre les pathologies métastatiques restent des défis majeurs en oncologie.

Biologie des métastases

La croissance de tumeurs ayant un diamètre supérieur à quelques millimètres n'est pas possible sans néovascularisation, et on comprend de plus en plus la manière dont ce phénomène est lié aux métastases [3]. Un grand nombre de modifications génétiques associées à la progression maligne (mutation de *HRAS*, sur-expression des oncogènes *ERBB2*, perte de *p53*) induisent un phénotype angiogénique (vaisseaux sanguins en développement) via l'induction de cytokines, comme le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF-A). VEGF-A est aussi régulé positivement par l'hypoxie dans les tumeurs, en partie par les cellules hôtes telles que les macrophages. La présence de zones hypoxiques est une caractéristique des tumeurs solides et a été associée à une faible réponse aux thérapies conventionnelles (fig. 3.40). En outre, l'activation du récepteur du facteur de croissance épithélial (EGFR) et d'autres voies de signalisation oncogènes peuvent aussi réguler positivement VEGF-C, une cytokine lymphangiogénique connue [4]. Les récepteurs de ces cytokines (Flk-1 et Flk-4) sont exprimés sur le système vasculaire des

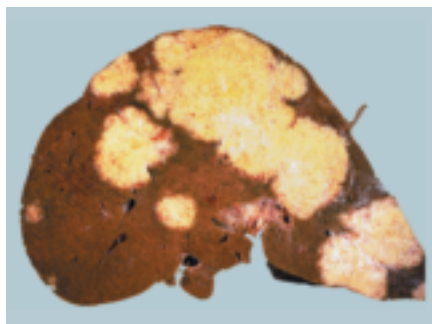


Fig. 3.42 Croissances métastatiques multiples d'un carcinome intestinal dans le foie.

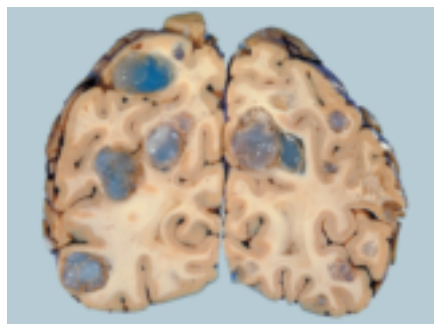


Fig. 3.43 Métastases cérébrales multiples à partir d'un carcinome du poumon.

tumeurs, et les deux (outre le fait d'agir comme des mitogènes puissants pour les cellules endothéliales) améliorent aussi la perméabilité des vaisseaux. Ainsi, l'activation de ces voies de signalisation peut stimuler à la fois l'invasion vasculaire et lymphatique et la dissémination tumorale. Le facteur de croissance du fibroblaste de base (bFGF) est souvent régulé positivement dans les cancers, notamment sur le pourtour invasif, là où les cellules tumorales et les cellules hôtes interagissent [5].

Les cellules épithéliales sont normalement délimitées par les membranes basales qui les séparent du stroma sous-jacent et des compartiments mésenchymateux. La rupture de cette barrière est la première étape de la transition d'un carcinome *in situ* à un carcinome invasif et potentiellement métastatique. La membrane basale se compose d'une variété de protéines structurales, comprenant le collagène IV (le principal composant), la laminine, l'entactine ainsi que les héparanes sulfates protéoglycans. On estime que les interactions entre les cellules tumorales et la membrane basale comprennent trois étapes, qui peuvent être facilement démontrées *in vitro*: l'adhérence, la dissolution/protéolyse de la matrice, et la migration [6]. Les cellules épithéliales sont normalement polarisées et fermement liées les unes aux autres via les desmosomes, des jonctions serrées et des molécules d'adhérence intercellulaire comme la E-cadhérine. Elles sont aussi liées à la membrane basale via d'autres molécules d'adhérence comme les intégrines. Les modifications des interactions d'adhérence cellule-à-cellule et cellule-à-matrice sont courantes dans le cancer invasif (*Communication intercellulaire*, p. 111). En fait, la E-cadhérine pourrait être assimilée à un gène suppresseur de tumeur, étant donné que sa déficience ou son inactivation fonctionnelle comptent parmi les caractéristiques les plus courantes du cancer métastatique, et que sa réintroduction dans les cellules peut inverser le phénotype malin. Le gène de la polypose adénomateuse familiale (*APC*), qui est muté dans un grand nombre de cancers du côlon sporadiques et héréditaires,

régule normalement l'expression de la β -caténine, une protéine qui interagit avec la E-cadhérine. Les mutations de *APC* (ou de la β -caténine) font augmenter les taux cellulaires de cette dernière et facilitent les interactions avec les facteurs de transcription tels que TCF/LEF (T cell factor/lymphoid enhancer factor) qui dirigent l'expression des gènes impliqués dans l'inhibition de l'apoptose et la stimulation de la prolifération cellulaire. D'autres gènes communément perdus dans les cancers (par exemple, *DCC*, pour *deleted in colon carcinoma*) codent aussi pour des molécules d'adhérence.

Intégrines

Les intégrines sont des protéines hétérodimères qui entraînent l'adhérence

entre les cellules et la matrice extracellulaire ou d'autres éléments cellulaires. La spécificité du ligand est déterminée par la composition de la sous-unité; beaucoup d'intégrines se lient à des substrats multiples et d'autres sont plus sélectives. Loin d'être une 'colle' inerte, elles sont capables de transmettre d'importants signaux régulant la survie, la différenciation et la migration cellulaires [7]. On a recensé beaucoup de différences dans l'expression des intégrines entre les cellules bénignes et les cellules malignes, mais les schémas sont complexes. En outre, leur expression et leur affinité de liaison peuvent être profondément influencées par le microenvironnement local et les facteurs solubles, permettant à la cellule tumorale de répondre aux

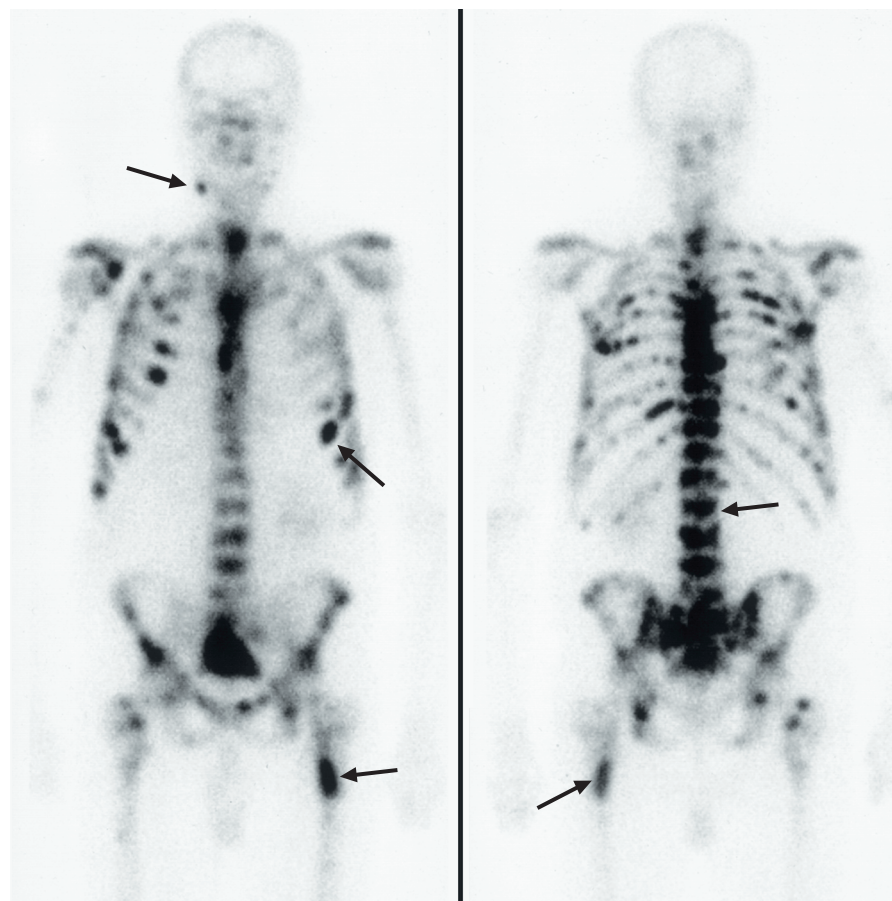


Fig. 3.44 IRM présentant des métastases squelettiques chez un patient souffrant d'un carcinome prostatique primitif (vue de face et de dos). Certaines des plus grosses métastases sont indiquées par des flèches. Noter les nombreuses métastases au niveau des côtes et de la colonne vertébrale.

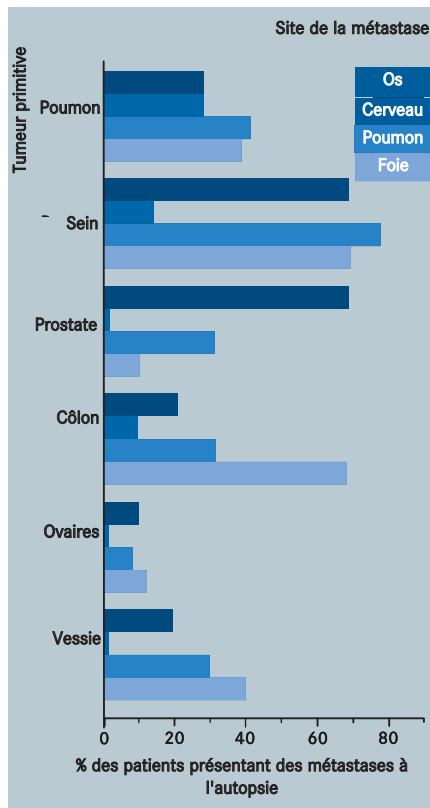


Fig. 3.45 Emplacement des métastases à l'autopsie pour certains cancers fréquents, indiquant que le site de la métastase n'est pas aléatoire.

Tumeur primitive	Site des métastases
Cancer des bronches	Surrénale (souvent bilatéral)
Carcinome canalaire du sein	Foie
Carcinome lobulaire du sein	Dissémination péritonéale diffuse
Sein-	Os, ovaires
Poumon	Cerveau
Mélanome oculaire	Foie
Prostate	Os
Mélanome	Cerveau

Tableau 3.6 Sites de métastases qui ne peuvent s'expliquer par l'anatomie circulatoire.

différentes conditions rencontrées tout au long de la cascade métastatique.

Autres molécules impliquées dans l'adhérence

D'autres molécules d'adhérence impliquées dans la progression du cancer comportent les sélectines telles que le sialyl Le^x et les membres de la superfamille des immunoglobulines, comprenant les molécules d'adhérence intercellulaire (ICAM-1, ICAM-2, VECAM et PECAM). Ces dernières sont régulées positivement sur les cellules endothéliales activées, et peuvent interagir avec les intégrines sur les leucocytes et les cellules tumorales circulantes, facilitant ainsi leur arrêt et leur extravasation. CD44 est une autre molécule d'adhérence utilisée durant le 'homing' des lymphocytes, et on a suggéré qu'une modification du schéma 'épithélial' standard vers l'expression des variants d'épissage associés aux cellules hématopoïétiques aidait à la dissémination hémotogène des cellules des carcinomes. Il est possible que la thrombospondine provoque l'adhérence entre les cellules tumorales circulantes, les plaquettes et les cellules endo-théliales, favorisant l'embolisation (l'obstruction des vaisseaux) et l'arrêt. Les cellules tumorales accèdent alors à la membrane basale sous-endothéliale lorsque les cellules endothéliales se rétractent en réponse à ces embolies, et peuvent adhérer aux protéines exposées. Des peptides synthétiques contenant des séquences d'acides aminés qui sont en compétition avec la liaison à la laminine ou à la fibronectine peuvent inhiber la colonisation des poumons par des cellules injectées par voie intraveineuse dans des modèles expérimentaux.

RHO

La famille génique *RHO* composée de petites protéines hydrolysant la GTP compte plusieurs membres connus pour leur implication dans la migration cellulaire via la régulation de la contraction des filaments cytosquelettiques à base d'actomyosine et le remplacement des sites d'adhérence. La surexpression de

RhoC seul dans des cellules de mélanome est suffisante pour induire un phénotype hautement métastatique [8].

Fonctions enzymatiques dans l'invasion et dans les métastases

Les cellules des tumeurs invasives présentent une augmentation de l'expression de plusieurs enzymes en raison de la régulation positive des gènes, de la stimulation de l'activation des proenzymes ou de la réduction de l'expression d'inhibiteurs tels que les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéinases (TIMP). En outre, les cellules tumorales peuvent aussi induire l'expression des enzymes par les cellules hôtes voisines et les 'détourner' pour stimuler l'invasion.

Métalloprotéinases matricielles

Les métalloprotéinases matricielles (MMP) représentent un groupe important. Différents cancers peuvent présenter des schémas d'expression distincts. Par exemple, dans les carcinomes épidermoïdes, les taux de gélatinase B (MMP-9), de stromélysines 1 à 3 (MMP-3, MMP-10 et MMP-11, normalement des enzymes du stroma qui sont aussi exprimées par ces carcinomes) et de matrilysine (MMP-7) sont souvent élevés. Les adénocarcinomes, par exemple du sein, peuvent présenter des taux accrus de gélatinase A (MMP-2) et la MMP-7 est couramment surexprimée dans les carcinomes du côlon. En outre, MT1-MMP, qui active MMP-2, est souvent régulée positivement dans les tumeurs et/ou dans les tissus hôtes voisins. Le principal substrat de la gélatinase est le collagène IV, un composant important de la membrane basale, alors que les stromélysines préfèrent la laminine, la fibronectine et les protéoglycanes, et peuvent activer la procolagénase (MMP-1), qui à son tour dégrade les collagènes fibrillaires des tissus interstitiels. Il est aussi fréquent que l'activateur du plasminogène urokinase (uPA) soit régulé positivement dans le cancer. Il contrôle la synthèse de la plasmine, qui dégrade la laminine, et active les gélatinases. Ainsi, la régulation positive de ces enzymes dans le cancer conduit aux

Cible	Exemple d'agent	Commentaires
Adhérence/liaison	Complexes RGD-toxine et thérapie génique ciblant les RGD Anticorps monoclonal anti-avf13 (Vitaxin, Medi522)	N'ont pas atteint les essais cliniques Cytostatique chez les patients; anti-tumoral et anti-angiogénique dans les modèles animaux
Protéolyse	Inhibiteurs des métalloprotéinases matricielles	Cytostatique chez les patients; rares régressions partielles des tumeurs; fibrose stromale; activité observée sur de multiples modèles animaux et en combinaison avec la chimiothérapie; nouveaux agents avec une spécificité MMP variée en cours de développement.
Motilité	Pas d'agent sélectif	
Voies de signalisation	Squalamine (inhibiteur du NHE-3) Inhibiteurs des petites molécules PDGFR, KDR et EGFR Anticorps monoclonal anti-EGFR (C225) Anti-corps anti-VEGF CAI (inhibiteur de l'absorption de Ca ⁺⁺ non voltage dependent)	Sélectif pour les cellules endothéliales Actif <i>in vitro</i> sur des modèles animaux; activité précliniques en combinaison; essais de phase I terminés pour plusieurs agents, un certain degré de stabilisation ou de régression des tumeurs Anticorps neutralisant; actif <i>in vitro</i> sur des modèles animaux; essais de phase I en cours Anticorps bloquant; actif <i>in vitro</i> sur des modèles animaux ; activité préclinique seul et en combinaison; essais de phases I - III en cours Actif <i>in vitro</i> sur des modèles animaux ; activité préclinique en combinaison; essais de phase I d'agents uniques et de combinaisons; un certain degré de stabilisation ou de régression des tumeurs
Matrice extracellulaire	Pirfenidone	Supprime les cellules stromales/inflammatoires Remodelage par l'expression stromale de TGF-β Essais de phase I pour la fibrose pulmonaire

Tableau 3.7 Agents thérapeutiques dirigés contre les interactions stroma-tumeurs

cascades protéolytiques et à un potentiel d'invasion de la membrane basale et du stroma.

Les métalloprotéinases contribuent aussi à la croissance tumorale et aux métastases par d'autres moyens [9]. Au cours de l'angiogenèse, 'l'invasion' des bourgeons capillaires nécessite une protéolyse locale (en partie induite par les MMP-2 et MMP-9 régulées positivement, avec uPA). Par ailleurs, MMP-9 a été impliquée dans le 'déclenchement de l'angiogenèse' par libération du VEGF séquestré dans la matrice extracellulaire [10]. En outre, ces protéases peuvent contribuer à une crois-

sance soutenue des tumeurs par le clivage des ectodomains des proformes liées aux membranes des facteurs de croissance, et la libération des peptides qui sont mitogènes et chimiotactiques pour les cellules tumorales.

Héparanase

Outre les protéines structurales clivées par les métalloprotéinases dans la membrane basale et la matrice extracellulaire, les autres composants majeurs sont les glycosaminoglycanes, et surtout l'héparane sulfate protéoglycane (HSPG). L'héparanase est une enzyme importante

qui dégrade les chaînes latérales d'héparane sulfate des HSPG et, de la même manière que les protéases décrites plus haut, non seulement aide à la décomposition de la matrice extracellulaire et de la membrane basale, mais est aussi impliquée dans la régulation du facteur de croissance et dans l'activité des cytokines. Le facteur de croissance du fibroblaste de base (bFGF, un autre puissant facteur chimiotactique et mitogène pour les cellules endothéliales) et d'autres facteurs de croissance se lient à l'héparine sont séquestrés par l'héparane sulfate, constituant un dépôt local pouvant être libéré

CLASSIFICATION TNM DES TUMEURS MALIGNES

Le système TNM de classification des tumeurs malignes (<http://www.uicc.org/index.php?id=508/>) est une forme de sténographie clinique utilisée pour décrire l'extension anatomo-mique (stadification) d'un cancer en termes de :

T - la tumeur primitive

N - les ganglions lymphatiques régionaux
M - les métastases distantes

On donne à ces composants un numéro qui reflète l'absence ou la présence de maladie et son importance. Par exemple, une tumeur du côlon, classée T2N1M0, se sera étendue dans la paroi musculaire du côlon et disséminée vers 1 à 3 ganglions lymphatiques régionaux, mais sans preuve de métastases distantes. L'évaluation à l'aide du système TNM peut par conséquent aider à la planification du traitement par les oncologues et à la surveillance de l'efficacité du traitement en question, et donner des indications concernant le pronostic. En outre, l'utilisation d'un système normalisé facilite la diffusion des informations dans la communauté clinique.

Le système TNM a été mis au point par Pierre Denoix (Président de l'UICC, 1973-1978) entre 1943 et 1952 (Sobin LH, TNM - Principles, history and relation to other prognostic factors, *Cancer*, 91: 1589-92, 2001). En 1968, une série de brochures publiées par l'UICC décrivant la classification des cancers en 23 sites corporels différents ont été compilées pour produire le *Livre de Poche*, qui a ensuite été régulièrement réédité, enrichi et révisé. De manière à empêcher les variations indésirables de la classification par l'action de ses utilisateurs, il a été admis

T = tumeur primitive

TX	Tumeur non évaluable
T0	Pas de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	Envahissement de la sous-muqueuse
T2	Envahissement de la muscularis propria
T3	Envahissement par la muscularis propria de la sous-séreuse et des tissus péricoliques ou périrectaux non péritonéalisés
T4	Envahissement direct des autres organes ou structures et/ou perforation du péritoine viscéral

N = ganglions lymphatiques régionaux

NX	Ganglions régionaux non évaluables
N0	Pas de métastase ganglionnaire régionale
N1	Métastases dans 1 à 3 ganglions régionaux
N2	Métastases dans 4 ganglions régionaux ou plus

M = métastase distante

MX	Métastases distantes non évaluables
M0	Absence de métastase distante
M1	Présence de métastases distantes

Tableau 3.8 Classification TNM du cancer du côlon et du rectum.

en 1982 qu'une seule classification TNM internationale devait être formulée. Ainsi, ce sont des réunions d'experts qui mettent à jour les classifications existantes et qui en développent de nouvelles. L'édition actuelle du TNM (Eds. Sobin LH et Wittekind Ch, *TNM Classification of Malignant Tumours, 6th Edition*, Wiley, 2002) rassemble des lignes directrices pour une classification et une stadification qui correspondent exactement à celles de la sixième édition de *AJCC Cancer Staging Manual* (2002). Le TNM, aujourd'hui le système de classification le plus couramment utilisé pour classer la dissémination des tumeurs, est publié en 12 langues et accompagné d'un *TNM Atlas* illustré (Ed. Hermanek P et coll., 4th Edition, Springer-Verlag, 1997), de la *TNM Mobile Edition* (Wiley, 2002) et d'un supplément au TNM (Eds. Wittekind Ch et coll.,

TNM Supplement 2001. A Commentary on Uniform Use, 2nd Edition, Wiley 2001) avec des règles et des explications.

Le défi pour l'avenir consiste à incorporer dans le TNM les informations provenant des nouvelles techniques de diagnostic et d'imagerie (telles que l'échotomographie endoscopique, l'imagerie par résonance magnétique, la biopsie du ganglion sentinelle, l'immunohistochimie et l'amplification génique par ACP). Il existe un faisceau croissant de facteurs de pronostic connus et potentiels (Eds. Gospodarowicz M et coll., *Prognostic Factors in Cancer*, Wiley, 2001) qui pourraient être intégrés dans le TNM pour former un système pronostique complet. Une telle intégration pourrait être exploitée pour améliorer les pronostics et individualiser le traitement des patients cancéreux.

par l'héparanase. De même, uPA et l'activateur plasminogène tissulaire (tPA) peuvent être libérés de l'héparane sulfate par l'héparanase, donnant plus de puissance aux cascades protéolytiques et mitogènes.

Facteurs de croissance spécifiques des tissus

Finalement, il est possible que la libération des facteurs de croissance spécifiques des tissus joue un rôle dans la sélectivité organique des métastases. Par exemple, les cellules de carcinome

colorectal surexprimant l'EGFR ont une prédilection pour la croissance dans le foie où l'on détecte des concentrations élevées de ses ligands. Tous nécessitent un clivage protéolytique pour être activés. D'autres enzymes qui sont impliquées dans les métastases comprennent les

cystéines protéinases, notamment les cathépsines B et D. Il existe, pour la plupart des enzymes décrites, des programmes de recherche actifs visant à découvrir des inhibiteurs sélectifs (dont certains font déjà l'objet d'essais cliniques de phase II et III destinés à prévenir ou traiter les pathologies métastatiques. La motilité, couplée à la protéolyse, explique l'invasion par des cellules tumorales. Elle est aussi importante au cours de l'intravasation et de l'extravasation des vaisseaux sanguins et lymphatiques. On a décrit beaucoup de facteurs de motilité, qui peuvent provenir des tumeurs ou de l'hôte. Un grand nombre d'entre eux, comme le facteur de croissance transformant alpha, le facteur de croissance épidermique, et le facteur de croissance provenant des plaquettes, peuvent induire des réponses chimiotactiques dans les cellules tumorales exprimant les récepteurs apparentés. Le facteur de dispersion (aussi connu comme facteur de croissance hépatocytaire, ou HGF) est un puissant facteur de motilité provenant de l'hôte, et les cellules tumorales elles-mêmes sécrètent un grand nombre de facteurs autocrines de motilité comprenant l'autotaxine et la neuroleukine/phosphohexose isomérase.

Préférence organique des métastases

La distribution organique des métastases dépend du type et de l'emplacement de la tumeur primitive, 50 à 60 % des sites secondaires étant imposés par la voie anatomique empruntée par les cellules se disséminant. La plupart des métastases surviennent dans le premier lit capillaire ou ganglion lymphatique rencontré. Le nombre de ganglions impliqués est un facteur

pronostique clé dans beaucoup de cancers, et ceci a conduit à des efforts d'identification des ganglions lymphatiques 'sentinelles' en vue d'améliorer les prédictions de la dissémination du cancer. Les canaux lymphatiques représentent un obstacle moins important à l'entrée des cellules tumorales que les capillaires, étant donné la fragilité de leur membrane basale. Lorsqu'elles se trouvent dans le système lymphatique, les cellules tumorales sont transportées aux sinus sous-capsulaires des ganglions de drainage, où elles peuvent s'arrêter et grandir, succomber aux défenses de l'hôte, ou quitter le ganglion via les vaisseaux lymphatiques efférents. La propension d'une cellule tumorale à générer une métastase lymphatique peut dépendre de sa capacité à adhérer aux fibres réticulaires dans le sinus sous-capsulaire. Ces fibres contiennent de la laminine, de la fibronectine, du collagène IV, et différentes intégrines exprimées par différentes cellules tumorales peuvent être responsables de l'adhérence à ces structures et aux cellules lymphatiques endothéliales [11].

Les sarcomes ont tendance à former des métastases dans les poumons parce que le drainage veineux y retourne ; les cellules du carcinome du côlon entrent dans la circulation portale qui libère les cellules dans le foie, et ainsi de suite (fig. 3.45). Cependant, on a admis depuis longtemps qu'il y avait un élément non aléatoire dans les schémas métastatiques (Tableau 3.6). Stephen Paget a émis l'hypothèse d'une affinité entre 'la graine et le sol' ('seed and soil') en 1889, en se basant sur ses observations faites à partir de plus de 700 autopsies de femmes atteintes du cancer du sein.

Selon lui, les différentes cellules cancéreuses (la graine) avaient une affinité pour certains organes (le sol).

Il existe, dans des systèmes expérimentaux, différents exemples illustrant l'hétérogénéité des tumeurs primitives et les différences de la capacité des cellules clonées à former des métastases en différents sites varie. Certains des schémas concernent la capacité des cellules malignes à adhérer aux cellules endothéliales dans les organes cibles, et à répondre aux facteurs de croissance locaux après leur extravasation. On pensait auparavant que l'échappement de la tumeur primitive et la survie dans la circulation étaient les principales étapes déterminant la production effective de métastases. Cependant, malgré le fort pourcentage de pertes au niveau de ces étapes, à la fois dans des modèles expérimentaux et chez l'homme, un grand nombre de cellules tumorales atteignent des sites distants mais restent dormantes, soit en raison d'un manque de facteurs de croissance adaptés, soit en raison de leur incapacité à induire la néoangiogenèse. En effet, en utilisant des techniques de dosage sensibles telles que l'immunocytochimie et l'amplification génique par ACP (amplification catalysée par la polymérase), les cellules tumorales individuelles (ou les marqueurs génétiques spécifiques) peuvent être retrouvées dans le sang, les ganglions, la moelle osseuse, les liquides corporels, etc., mais la signification de résultats 'positifs', et le fait qu'ils puissent être utilisés dans le pronostic de métastases déclarées ultérieures, ne sont pas encore bien établis.

REFERENCES

1. Yoshida BA, Sokoloff MM, Welch DR, Rinker-Schaeffer CW (2000) Metastasis-suppressor genes: a review and perspective on an emerging field. *J Natl Cancer Inst*, 92: 1717-1730.
2. Simone NL, Pawletz CP, Charboneau L, Petricoin EF, Liotta LA (2000) Laser capture microdissection: Beyond functional genomics to proteomics. *Mol Diagn*, 5: 301-307.
3. Fidler IJ (2000) Angiogenesis and cancer metastasis. *Cancer J Sci Am*, 6 Suppl 2: S134-S141.
4. Eccles SA (2000) Cell biology of lymphatic metastasis. The potential role of c-erbB oncogene signalling. *Recent Results Cancer Res*, 157: 41-54.
5. Fidler IJ (1999) Critical determinants of cancer metastasis: rationale for therapy. *Cancer Chemother Pharmacol*, 43 Suppl: S3-10.
6. Stracke ML, Liotta LA (1992) Multi-step cascade of tumor cell metastasis. *In Vivo*, 6: 309-316.
7. Berman AE, Kozlova NI (2000) Integrins: structure and functions. *Membr Cell Biol*, 13: 207-244.
8. Ridley A (2000) Molecular switches in metastasis. *Nature*, 406: 466-467.
9. McCawley LJ, Matrisian LM (2000) Matrix metalloproteinases: multifunctional contributors to tumor progression. *Mol Med Today*, 6: 149-156.
10. Bergers G, Brekken R, McMahon G, Vu TH, Itoh T, Tamaki K, Tanzawa K, Thorpe P, Itohara S, Werb Z, Hanahan D (2000) Matrix metalloproteinase-9 triggers the angiogenic switch during carcinogenesis. *Nat Cell Biol*, 2: 737-744.
11. Brodt P (1991) Adhesion mechanisms in lymphatic metastasis. *Cancer Metastasis Rev*, 10: 23-32.

SITE INTERNET

The Metastasis Research Society (UK): <http://www.metastasis.icr.ac.uk>

Prévention et dépistage

La plupart des cancers sont évitables. Le but de la prévention primaire est d'empêcher le développement d'un cancer en réduisant ou en évitant l'exposition aux facteurs cancérogènes. Les cancérogènes environnementaux ainsi que certains éléments du mode de vie, comme la nutrition et l'activité physique, font partie de ces facteurs. La prévention secondaire a pour but le dépistage précoce, à un stade où le traitement est encore possible. Cette prévention repose sur des bilans de santé fréquents à l'échelle individuelle ou dans le cadre de programmes de dépistage de la population visant une certaine tranche d'âge. La chimioprévention cherche quant à elle à réduire le risque de développement d'un cancer grâce à l'utilisation de médicaments.



LUTTE ANTI-TABAC

RESUME

- > Les décès et les maladies liés au tabac peuvent être évités. Si l'on diminuait de moitié les taux de tabagisme actuels, 20 à 30 millions de décès pourraient être évités d'ici 2025 et 150 millions le seraient d'ici 2050.
- > L'arrêt du tabac réduit efficacement le risque de cancer du poumon, même si le fumeur arrête de fumer assez tard.
- > C'est en réduisant la consommation de tabac des enfants et des adolescents que l'on pourrait sauver le plus de vies humaines.
- > Une lutte anti-tabac complète, comprenant la mise en place de mesures de régulation et l'encouragement des fumeurs à s'engager personnellement, requiert une implication conjointe des organisations gouvernementales et des structures régionales, des professionnels de santé et des planificateurs.
- > Le risque que représente le tabagisme passif est significatif et justifie la volonté d'un environnement sans tabac, notamment sur le lieu de travail et dans les lieux publics.

Le nombre de décès liés à la consommation de tabac a été estimé à plus de trois millions en 1990 (Tableau 4.1). Les dernières estimations de l'OMS portent ce nombre annuel de décès à plus de quatre millions aujourd'hui. Si les schémas actuels du tabagisme perdurent, il est prévu que ce nombre passe la barre des huit millions en 2020 (Tableau 4.2). En d'autres termes, la consommation actuelle de cigarettes provoquera environ 450 millions de décès dans le monde entier dans les 50 années à venir. Ainsi, le tabagisme apparaît comme la cause de décès pouvant être le plus facilement évitée chez l'homme. En dehors du cancer du poumon et de plusieurs autres cancers, les maladies respiratoires et car-

diaques, les broncho-pneumopathies chroniques obstructives, les AVC, les pneumonies, les anévrismes aortiques et les cardiopathies ischémiques sont également provoqués par le tabagisme et peuvent donc être évités, comme le sont un certain nombre de maladies non mortelles (Tableau 4.3) [1-3].

Risque attribuable et années de vie potentiellement sauvées

En dehors de la connaissance des maladies causées par le tabac, nous pouvons maintenant faire des estimations toujours plus justes du nombre de vies perdues et de la mesure dans laquelle la durée de ces vies a été réduite. Pendant un certain temps, les connaissances du risque attribuable et des années de vie perdues se sont limitées à des populations assez spécifiques : d'un côté, les médecins anglais constituant la cohorte établie par Doll et Hill en 1951 et contrôlée par la suite [2], d'un autre, la cohorte de volontaires de l'American Cancer Society [4]. Une extrapolation de ces bases de données relativement limitées à la population mondiale dans certains cas, était inappropriée car, bien que ces études respectives fussent correctes, les personnes concernées étaient généralement des hommes blancs provenant des classes aisées des pays de l'Ouest. Bien que la sélection de la population ne puisse pas invalider la liste des maladies provoquées par le tabac, l'extrapolation devient plus incertaine lorsqu'il s'agit de quantifier le risque. Les quantités clés devant être mesurées sont le risque relatif (fréquence de la maladie chez les fumeurs et chez les non-fumeurs) et le risque attribuable dans la population totale (proportion de personnes souffrant de la maladie dans la population totale et dont la maladie peut être imputée au tabac). Si l'on tient compte des limites ci-dessus, le suivi des médecins anglais pendant 40 ans [2] montre qu'un fumeur sur trois est mort des suites d'une maladie liée au tabac, et a perdu en moyenne 7,5 années de vie (Fig. 4.1). Il est à noter que

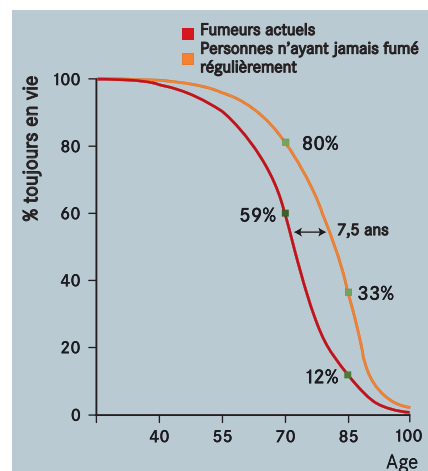


Fig. 4.1 Le tabagisme réduit fortement la survie globale. Etude des médecins anglais. Estimations basées sur les taux de mortalité par âge, pour les 40 années de l'étude. [2]

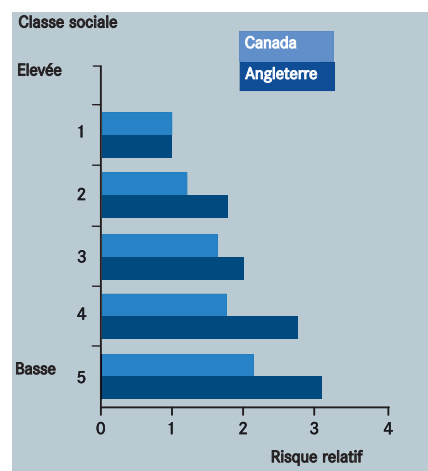


Fig. 4.2 Mortalité par cancer du poumon chez les hommes au Canada et en Angleterre, à la fin des années 80, selon la classe sociale.

plus le suivi dure, plus la perspective se dégrade pour les fumeurs. Ainsi, l'estimation du nombre d'années perdues est de 5 si l'on considère les 20 premières années de l'étude, mais cette estimation passe à 7,5 années si l'on ajoute le résultat des 20 dernières années. L'estimation finale sera probablement de 10 années avec peut-être le décès d'un fumeur sur deux attribuable au tabagisme.

L'impact du tabagisme sur la survie dépend du nombre de cigarettes fumées. Les personnes qui fument 25 cigarettes ou plus par jour ont un taux de survie d'environ 50 % seulement à environ 70 ans, alors que 80 % des non-fumeurs sont toujours en vie.

Des estimations de la mortalité due aux maladies liées au tabac au niveau mondial ont été faites [5] (Tableau 4.1). Pour le moment, les régions les plus touchées dans le monde restent l'Europe et l'Amérique du Nord, mais le poids de cette mortalité est déjà très important en Chine et des études récentes laissent penser que dans cette région, la maladie et la mortalité seront élevées (Fig. 4.5). Alors que le tabac est responsable d'environ un tiers de tous les décès entre 35 et 69 ans [6] au Royaume-Uni et aux États-Unis, l'estimation actuelle pour la Chine (population masculine) est d'environ 12 à 20 %, et atteindra 33 % en 2030 [7,8], avec pour l'instant une proportion égale de cancers du poumon, par rapport aux autres cancers et aux autres maladies.

Le nombre de décès dus aux maladies liées au tabac ainsi que la mesure dans laquelle l'espérance de vie est réduite peuvent être considérés comme des indi-

cateurs, au moins en théorie, de ce que l'abandon du tabac pourrait permettre de sauver. L'efficacité réelle de l'activité préventive peut souvent être évaluée en termes de nombre de vies susceptibles d'être sauvées et ces données peuvent être prises en compte dans la détermination de l'affectation des ressources. L'arrêt total et immédiat du tabac n'est pas quelque chose de réalisable et ne peut être considéré comme un but réaliste. Le simple fait de réduire les taux actuels de tabagisme de 50 % permettrait d'éviter 20 à 30 millions de décès prématurés au cours des 25 premières années de ce siècle, et environ 150 millions au cours des 25 années suivantes. Le nombre d'individus concernés dans presque toutes les populations est tellement important qu'une réduction progressive des taux de tabagisme aura des conséquences sur un grand nombre d'individus et aura des répercussions directes sur les budgets de la santé, par exemple. En conséquence, les efforts mis en œuvre dans la lutte contre le tabac ne doivent pas seulement se baser sur une évaluation du nombre de vies sauvées, mais doivent également prendre en compte toutes les ressources: santé de la commu-

nauté et les débouchés auxquels ces ressources limitées pourraient être consacrées de façon plus utile.

Nature de l'intervention

En plus d'être un souci majeur pour les consommateurs eux-mêmes, fumer ou consommer du tabac a des répercussions sur toute la population. Tous les secteurs de la société doivent donc se mobiliser contre ce fléau. Les médecins et les spécialistes de la santé publique sont traditionnellement ceux qui peuvent influencer la décision d'un individu de s'arrêter de fumer ou de continuer. Cependant, les enseignants et autres professionnels présents dans les établissements scolaires pourraient exercer une influence critique sur les jeunes. Le législateur pourrait avoir un rôle critique en matière d'actions au niveau de la population, car c'est à lui qu'incombe la création de lois régulant la consommation du tabac, de même que les politiciens, car ce sont eux qui promulguent ces lois.

La consommation du tabac a d'importantes conséquences économiques pour les gouvernements qui tirent des bénéfices des taxes sur le commerce du tabac ; on peut cependant considérer que ces bénéfices

Région	Décès dus à la consommation de tabac (x 000)	% des décès totaux (toutes causes)	Années de vies perdues à cause de la consommation de tabac (x 000)	% des années de vie totales perdues (toutes causes)
Economies de marché établies	1 063	14,9	11 607	11,7
Anciennes économies socialistes d'Europe	515	13,6	7 803	12,5
Inde	129	1,4	1 719	0,6
Chine	820	9,2	8 078	3,9
Autres pays d'Asie et îles	223	4,0	2 638	1,5
Afrique subsaharienne	78	0,9	1 217	0,4
Amérique latine et Caraïbes	99	3,3	1 340	1,4
Moyen-Orient	111	2,4	1 779	1,2
Monde	3 038	6,0	36 182	2,6
Régions développées	1 578	14,5	19 410	12,1
Régions en développement	1 460	3,7	16 772	1,4

Tableau 4.1 Estimation du fardeau de la mortalité attribuable à la consommation de tabac en 1990. Les nombres de décès et d'années de vie perdues à cause de la consommation de tabac sont indiqués. Ces chiffres sont également exprimés en pourcentage du nombre total de décès et d'années de vie perdues toutes causes confondues.

Région	Décès dus à la consommation de tabac (x 000)	% des décès totaux (toutes causes)	Années de vies perdues à cause de la consommation de tabac (x 000)	% total des années de vies perdues (toutes causes)
Economies de marché établies	1 286	14,9	11 607	21,2
Anciennes économies socialistes d'Europe	1 101	22,7	10 072	26,3
Inde	1 523	13,3	18 183	12,0
Chine	2 229	16,0	23 418	18,0
Autres pays d'Asie et îles	681	8,8	7 475	7,7
Afrique subsaharienne	298	2,9	3 945	1,7
Amérique latine et Caraïbes	447	9,4	4 888	8,8
Moyen-Orient	817	12,3	9 477	9,2
Monde	8 383	12,3	88 129	10,3
Régions développées	2 387	17,7	20 742	23,4
Régions en développement	5 996	10,9	67 386	8,7

Tableau 4.2 Estimation du fardeau de la mortalité attribuable à la consommation de tabac en 2020. Les nombres de décès et d'années de vie perdues à cause de la consommation de tabac sont indiqués. Ces chiffres sont également exprimés en pourcentage du nombre total de décès et d'années de vie perdues toutes causes confondues.

sont compensés par les coûts du diagnostic et du traitement des maladies liées au tabac, ainsi que par des coûts moins directs. Les négociants travaillant à l'échelle mondiale ou nationale sont concernés par le large impact économique de la consommation de tabac. Les conséquences économiques de la lutte anti-tabac peuvent également toucher l'agronomie dans la mesure où des cultures alternatives doivent être envisagées. Enfin, la population générale peut être influencée par la manière dont les problèmes concernés sont traités dans les médias [9].

La législation est un aspect crucial de la lutte anti-tabac et l'OMS a mis en place une convention-cadre sur ce sujet [10]. Ses principaux domaines touchent les tarifs, la contrebande, les produits détaxés, la publicité et le parrainage, l'internet, les méthodes d'essai, l'emballage et l'étiquetage, l'agriculture et le partage d'information. Ces sujets recourent en partie ceux destinés à une législation nationale sur la lutte anti-tabac, notamment les actions visant à limiter l'offre (comme celles calculées pour modifier le produit et limiter sa disponibilité) ou le changement d'attitude des gens [11]. Pour ce qui est de la

modification de l'offre, exception faite de l'interdiction du produit, les différentes options sont la modification de la composition du tabac et notamment l'établissement de limites pour certains ingrédients (goudrons), le changement de la présentation (information fournie, mise en garde pour la santé, emballage générique), le contrôle de la publicité et de la promotion des ventes, et l'augmentation du prix payé par les consommateurs à travers les taxes. En ce qui concerne la demande, des mesures doivent être prises pour limiter la consommation de tabac dans les lieux publics et sur le lieu de travail, pour empêcher les jeunes de fumer et pour rendre l'éducation sanitaire obligatoire. Les éléments particulièrement importants de la législation pour les jeunes comprennent des restrictions au niveau de la publicité, l'interdiction de fumer dans les établissements scolaires et autres endroits où les enfants et les adolescents se retrouvent, et enfin, l'éducation des enfants.

Il existe différentes approches permettant de lutter contre les cancers liés au tabac et elles peuvent se diviser entre celles qui visent la protection de la santé, et celles qui favorisent la promotion de la santé.

Protection de la santé

Les différentes approches mises en œuvre en matière de protection de la santé se sont avérées efficaces dans la réduction de la consommation de tabac dans beaucoup de pays. Une hausse de 1 % du prix des produits du tabac est suivie d'une baisse des ventes de 0,5 à 0,8 %. On considère que les hausses des taxes qui augmentent le prix réel des cigarettes de 10 % réduisent la consommation de tabac de 4 % dans les pays où les revenus sont élevés et de 8 % dans les autres pays. De plus, l'augmentation des taxes sur les produits du tabac est facile à mettre en œuvre. Cependant, cette mesure peut être considérée comme une "taxe sur les pauvres", si l'on considère la prévalence croissante du tabagisme dans les classes sociales inférieures (Fig. 4.2). La réduction des subventions pour la culture du tabac est une démarche complémentaire de l'augmentation des taxes. Les subventions pour la culture du tabac sont très importantes : en 1990 par exemple, l'Union Européenne a dépensé plus d'un milliard d'euros dans ce but, et un peu plus de 7 millions d'euros pour les initiatives de lutte anti-tabac. Dans de nombreux pays en développement, le tabac engendre un revenu net plus élevé que celui engendré par la plupart des autres cultures vivrières.

Les restrictions sur les ventes de produits du tabac concernent principalement les jeunes car la plupart des fumeurs commencent à fumer avant l'âge de 18 ans. Ces restrictions peuvent comprendre l'interdiction complète de la vente, l'interdiction des ventes de cigarettes dans des distributeurs, et l'interdiction de distribuer gratuitement des produits du tabac. La promotion d'un environnement sans tabac s'est concentrée sur les hôpitaux et autres établissements de santé, les établissements scolaires, le lieu de travail ainsi que différents lieux publics. Des espaces séparés sont souvent réservés aux fumeurs. Sur le lieu de travail, l'interdiction de fumer ne s'applique parfois que dans les zones où les clients et le public sont présents. Les propriétaires et gérants d'établissements publics, comme les bars et les restaurants par exemple, sont souvent ceux qui opposent la plus grande résistance à ces restrictions car ils craignent une baisse de leur activité. En fait, l'exemple des villes américaines où ces restrictions ont été mises en place montre que cette mesure n'a pas de conséquences économiques négatives. L'efficacité réelle de la promotion d'un environnement sans tabac a cependant été peu évaluée dans l'ensemble. Il est important de noter que la prévention des incendies est un effet secondaire positif important de la promotion de lieux de travail et de lieux publics sans tabac.

De nombreux pays ont mis en place différentes sortes de restrictions sur les publicités concernant les produits du tabac. Une étude récente auprès de 22 pays appliquant une interdiction soit complète, soit partielle de la publicité directe a montré qu'une série complète d'interdictions des publicités liées au tabac pouvait réduire la consommation de tabac, mais qu'une série limitée d'interdictions des publicités aura peu, voire pas d'effet du tout [12]. Les industriels du tabac ont cependant développé des moyens sophistiqués pour faire de la publicité indirecte grâce à leurs filiales. Parrainer des événements culturels et sportifs peut être considéré comme une partie de cette stratégie de publicité indirecte. Plusieurs pays sont d'ailleurs en train de discuter d'un contrôle de ces parrainages. De plus, des organisations

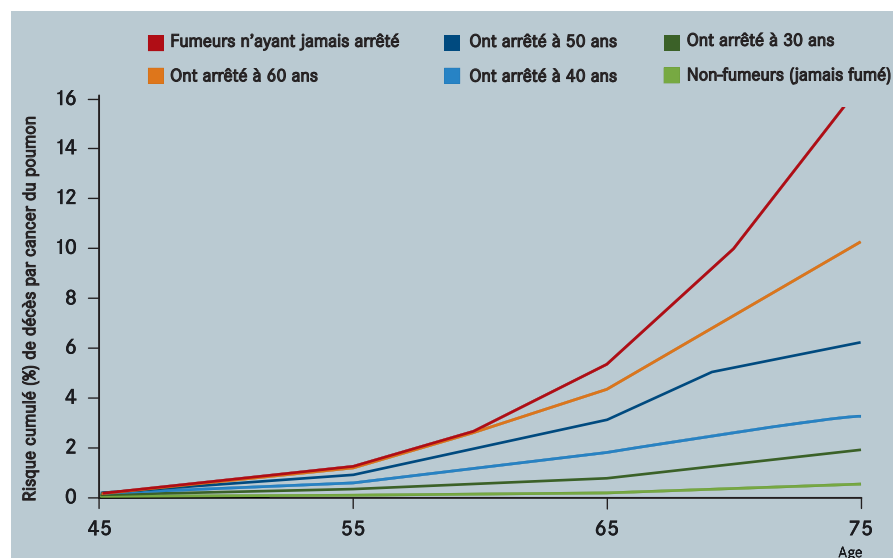


Fig. 4.3 L'arrêt du tabac réduit fortement le risque de décès par cancer du poumon et s'avère également bénéfique à 60 ans (hommes au Royaume-Uni) D'après : R. Peto et al. (2000) *BMJ* 321: 323-329.

Maladies associées à la consommation de tabac

Maladies néoplasiques

- Cancer du poumon
- Cancer de la bouche
- Cancer du larynx
- Cancer du pharynx
- Cancer de l'oesophage
- Cancer de l'estomac
- Cancer du pancréas
- Cancer du vessie
- Cancer du rein
- Certaines leucémies
- Cancer du foie

Maladies vasculaires

- Cardiopathie ischémique
- Maladie cardio-pulmonaire
- Dégénérescence du myocarde
- Anévrisme aortique
- Maladie vasculaire périphérique
- Maladie vasculaire cérébrale

Maladies respiratoires

- Broncho-pneumopathie chronique obstructive**
- Tuberculose respiratoire
- Pneumonie
- Asthme
- Autres maladies respiratoires

Autre

- Ulcère gastro-duodéal

Tableau 4.3 Maladies associées à la consommation de tabac

impliquées dans la lutte anti-tabac (comme les organismes de lutte contre le cancer) ont développé une stratégie publicitaire

proactive utilisant souvent des clichés des publicités pour les cigarettes, comme les cow-boys et les chameaux.

Le dernier élément de la lutte anti-tabac par le biais de la protection de la santé est l'obligation d'inscrire des mises en garde sur les produits du tabac. Ces mises en garde sont maintenant courantes (une étude de 1991 a recensé 77 pays dans lesquels ces mises en garde étaient obligatoires, bien que dans la plupart des cas il ne s'agisse que d'indications "modérées" concernant la santé, sans obligation de renouvellement

[11]. En règle générale, les personnes vivant dans les pays en voie de développement reçoivent moins d'informations sur les risques liés au tabac que les personnes vivant dans les pays plus développés [13]. Il n'existe pas de preuve formelle que les mises en garde concernant la santé imprimées sur les paquets de cigarettes réduisent la consommation de tabac.

Promotion de la santé

Décourager les fumeurs

L'épidémie de cancers et des autres maladies liées au tabac, à la fois présente et à venir, est principalement attribuable aux jeunes qui prennent l'habitude de fumer. Différents facteurs poussent les jeunes à fumer, notamment le tabagisme des parents ou des frères et sœurs, et plus important, la pression que leurs semblables exercent sur eux. Le fait que son meilleur ami fume ou que la majorité des personnes de son groupe d'amis fument a une forte influence sur les jeunes [14]. Les professeurs en général, ou les éducateurs spécialisés, pourraient se voir confier la tâche de promouvoir le choix de ne pas fumer comme un choix de mode de vie sain, le but étant d'empêcher les élèves de commencer à fumer. Des programmes doivent donc être lancés tôt (avant l'âge probable du début de l'expérience) et un programme intensif de plusieurs années doit être intégré au programme scolaire si l'on veut obtenir un résultat positif. On ne peut pas attendre des interventions limitées de professionnels de santé étrangers à l'établissement scolaire qu'elles aient un impact durable. A moins que ces interven-

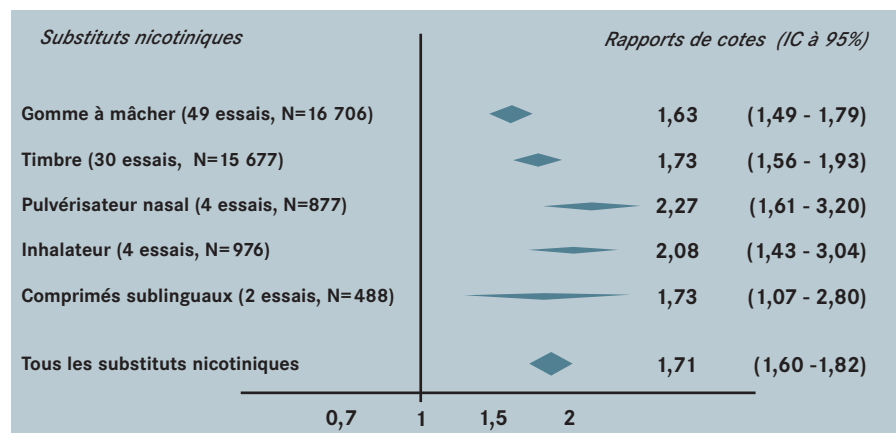


Fig. 4.4 Méta-analyse d'essais sur les traitements de substitution de la nicotine ; les substituts nicotiques augmentent les chances d'arrêter de fumer de plus d'une fois et demie. T. Lancaster et coll. (2000) BMJ 321: 355-358, avec l'autorisation du BMJ Publishing Group.

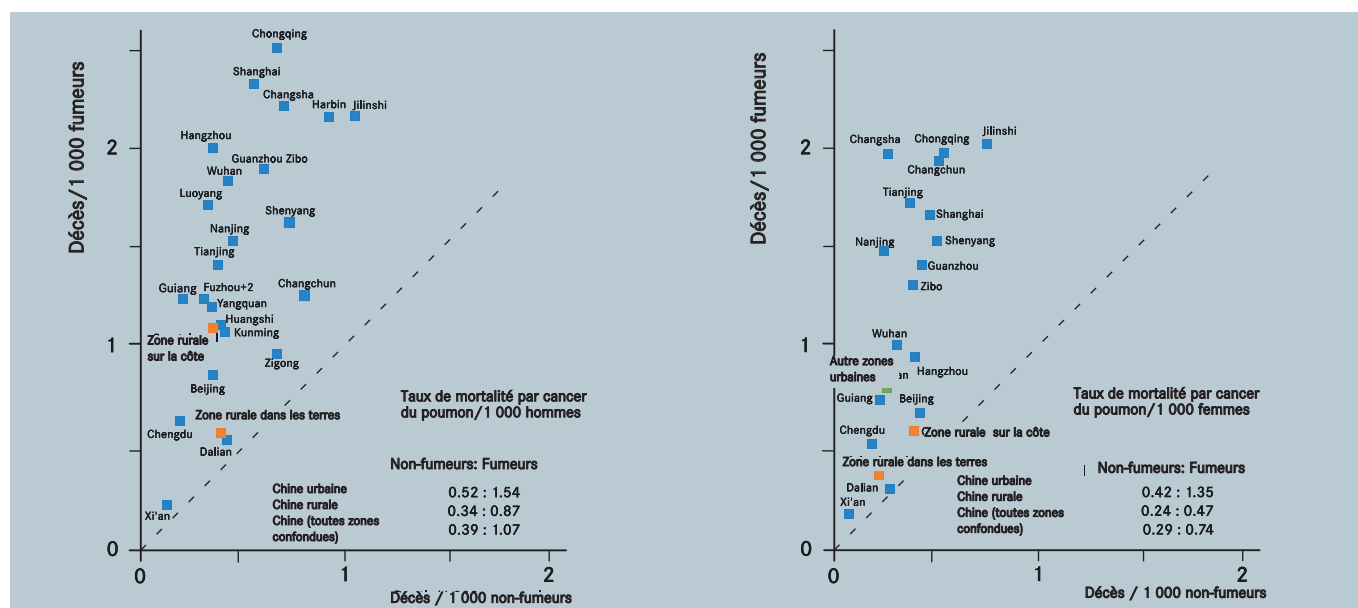


Fig. 4.5 Taux de mortalité par cancer du poumon chez des fumeurs et des non-fumeurs de 35 à 69 ans dans différentes régions de Chine (1986 - 1988). Bien que les taux de cancer du poumon soient très variables selon les villes et entre les zones urbaines et les zones rurales, le taux de mortalité par cancer du poumon chez les fumeurs était toujours environ trois fois plus élevé que chez les non-fumeurs. Les taux de mortalité par cancer du poumon dans certaines régions dépassent de beaucoup ceux des Etats-Unis qui étaient en 1990, une fois standardisés sur l'âge, de 1,4 pour 1 000 hommes fumeurs et de 0,6 pour 1 000 femmes fumeuses, et de 0,1 pour 1 000 hommes ou femmes non-fumeurs. R. Peto et coll. (1999) *Nature Medicine* 5: 15-17.

tions ne soient renforcées par l'ajout de stages intensifs, les effets positifs de la plupart des programmes disparaîtront. Mais même dans les meilleures conditions, il semble y avoir peu de place pour l'optimisme. Dans des conditions de vie réelles, les résultats encourageants obtenus dans des essais pilotes n'ont pas pu être reproduits [15]. Alors que les efforts continuent d'être dirigés vers les campagnes de promotion de la santé destinées aux jeunes, on s'aperçoit de plus en plus qu'il est utile et nécessaire de développer des campagnes destinées aux femmes [16] et aux habitants des pays en développement [17].

Arrêt du tabac

Empêcher les jeunes de commencer à fumer réduirait le nombre de décès liés au tabac, mais pas avant 2050. Le seul moyen de réduire la mortalité liée au tabac à moyen terme est que les fumeurs actuels arrêtent de fumer. Le risque de cancer du poumon diminue proportionnellement à partir du moment où la personne arrête de fumer (Fig. 4.3). Environ 20 % des fumeurs sont prêts à vraiment essayer d'arrêter de fumer dans un avenir immédiat (dans les 30 jours) [18]. Cependant, le défi posé s'essouffle. Le tabagisme est une dépendance, aussi forte à bien des égards que la dépendance à la cocaïne ou aux opiacés. Dans la population générale, les taux de dépendance à la nicotine sont plus élevés que ceux de la dépendance à l'alcool, à la cocaïne ou à la marijuana. Parmi les personnes ayant essayé ne serait-ce qu'une seule cigarette, presque un tiers développe une dépendance à la nicotine. Bien que la plupart des fumeurs veulent arrêter, ils se heurtent à des obstacles très caractéristiques ainsi qu'à des symptômes de manque au cours de leurs tentatives, ce qui explique les échecs fréquents. En fait, les taux d'arrêts spontanés du tabac, sans interventions extérieures, varient entre 2 et 5 % [19]. L'efficacité d'une série d'interventions destinées à augmenter ces taux d'arrêt spontané du tabac a été évaluée et pour certaines des options, les résultats de plus de 10 essais ont été publiés. Un simple conseil du médecin au cours d'une visite de routine dans le contexte de soins primaires, d'hôpitaux, de consultations externes et de dispensaires de médecine du travail aug-



Fig. 4.6 Affiches de campagnes anti-tabac en France, en Italie, en Tunisie, au Japon et en Chine.

mente des taux d'arrêt du tabac par un facteur de 1,69. Les conseils individuels prodigués par les infirmières (par opposition à la promotion de la santé générale) sont également efficaces. De la même manière, les conseils prodigués dans les établissements spécialisés dans l'arrêt du tabac sont efficaces, qu'ils soient donnés individuellement ou en groupe. L'efficacité relative de certaines approches psychologiques pouvant être utilisées dans de telles situations n'est pas bien comprise. En l'absence d'entretien en face-à-face avec le fumeur, les ressources documentaires aidant à renoncer au tabac ne sont pas aussi efficaces, mais restent tout de même intéressantes. On trouve de plus en plus de sources de documentation sur internet, même s'il reste encore à démontrer que ce support se révèle plus efficace que les publications, et les cassettes audio ou vidéo. Le substitut nicotinique vise à fournir la nicotine autrement obtenue par la fumée de cigarette, réduisant ainsi les symptômes de sevrage associés à l'arrêt du tabac. Si l'on se base sur plus de 90 essais, le fumeur a jusqu'à deux fois plus de chances d'arrêter grâce à ce traitement (Fig. 4.4). Le traitement

est plus efficace s'il est accompagné de conseils. La nicotine peut se présenter sous différentes formes (timbre, inhalateur, pulvérisateur nasal, gomme à mâcher) et aucune de ces méthodes ne s'est montrée plus efficace qu'une autre ; la plupart des

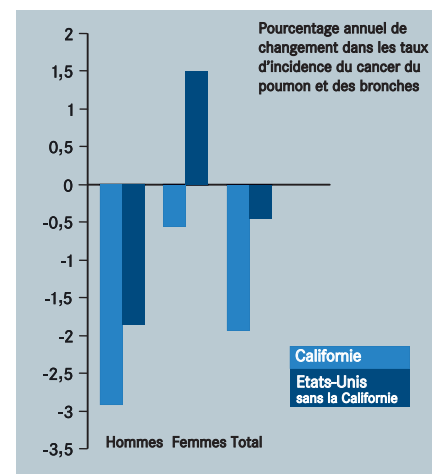


Fig. 4.7 Diminution des taux de cancer du poumon en Californie par rapport aux reste des Etats-Unis. Centers for Disease Control and Prevention (2000) *Mortality and Morbidity Weekly Report*, 49: 1066-1069.

protocoles associent plusieurs de ces produits. Une série d'agents pharmaceutiques, exception faite de la nicotine, a été proposée pour accélérer l'arrêt du tabac. Les anxiolytiques ne sont pas efficaces, mais certains antidépresseurs, notamment ceux contenant du bupropion, le sont. Le médicament peut être utilisé seul ou en combinaison avec la nicotine et les taux d'arrêt du tabac augmentent d'un facteur de 2,75. Lors de recherches plus limitées, des résultats similaires ont été revendiqués pour la nortriptyline (antidépresseur tricyclique). Les mécanismes d'action n'ont pas été démontrés. Une série d'autres produits pharmaceutiques est à l'étude, et l'on ne s'étonnera pas que l'activité dans ce domaine soit intense.

Exposition réduite au tabagisme passif

L'exposition moins importante des non-fumeurs au tabagisme passif est l'un des bénéfices liés à l'arrêt du tabac. Ce béné-

fice peut être obtenu en partie grâce à une législation sur la protection de la santé interdisant de fumer à l'intérieur des bâtiments et à la nécessité d'offrir un lieu de travail sûr. De même que dans d'autres domaines de la lutte anti-tabac, il est possible que l'évolution dans ce domaine soit influencée par le risque de litige et ses conséquences financières pour les personnes permettant ou tolérant une telle exposition.

Résultats

Les bienfaits de l'arrêt du tabac sur la santé sont indiscutables, notamment en ce qui concerne la réduction du risque de maladie grave. L'exemple classique est l'impact des publicités anti-tabac et de l'éducation sanitaire en Californie où les taux de tabagisme ont diminué plus de deux fois plus rapidement que dans le reste des Etats-Unis. Il est maintenant évident qu'entre 1988 et 1997, les taux d'in-

cidence du cancer du poumon standardisés sur l'âge ont fortement diminué en Californie, comparé à la stabilité des taux dans le reste des Etats-Unis (Fig. 4.7). La Californie est ainsi l'une des rares régions dans les pays développés où la mortalité par cancer du poumon chez les femmes est en baisse.

L'efficacité de l'arrêt du tabac comme moyen de diminuer le risque de maladie grave n'est pas un problème nécessitant davantage de recherches. De fait, le problème auquel sont confrontées les autorités gouvernementales et autres dans l'immédiat consiste à déterminer la quantité et le type de ressources qui doivent être accordées à ce moyen de prévention du cancer. Il apparaît aussi important de réduire les facteurs qui tendent à promouvoir le tabagisme dans la population en question.

REFERENCES

1. Wald NJ, Hackshaw AK (1996) Cigarette smoking: an epidemiological overview. *Br Med Bull*, 52: 3-11.
2. Doll R, Peto R, Wheatley K, Gray R, Sutherland I (1994) Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*, 309: 901-911.
3. Doll R (1998) Uncovering the effects of smoking: historical perspective. *Stat Methods Med Res*, 7: 87-117.
4. Thun MJ, Heath CW, Jr. (1997) Changes in mortality from smoking in two American Cancer Society prospective studies since 1959. *Prev Med*, 26: 422-4 26
5. Murray CJL, Lopez AD (1996) Quantifying the burden of disease and injury attributable to ten major risk factors. In: Murray CJL, Lopez AD, eds, *The Global Burden of Disease*, Genève, Organisation mondiale de la santé, 295-324.
6. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Health CJ, eds (1994) *Mortality from Smoking in Developed Countries 1950-2000: Indirect Estimates from National Vital Statistics*, Oxford, Oxford University Press.
7. Niu SR, Yang GH, Chen ZM, Wang JL, Wang GH, He XZ, Schoepff H, Boreham J, Pan HC, Peto R (1998) Emerging tobacco hazards in China: 2. Early mortality results from a prospective study. *BMJ*, 317: 1423-1424.
8. Chen ZM, Xu Z, Collins R, Li WX, Peto R (1997) Early health effects of the emerging tobacco epidemic in China. A 16-year prospective study. *JAMA*, 278: 1500-1504.
9. Sasco AJ (1992) Tobacco and cancer: how to react to the evidence. *Eur J Cancer Prev*, 1: 367-373.
10. OMS (1992) *Framework Convention on Tobacco Control. Technical Briefing Series Paper 2*. Improving

Public Health through an International Framework Convention on Tobacco Control (Tobacco-Free Initiative), Genève, Organisation mondiale de la santé.

11. Roemer R, ed. (1987) *Legislative Strategies for a Smoke-Free Europe*, Copenhague, Organisation mondiale de la santé, bureau régional de l'Europe.
12. Saffer H, Chaloupka F (2000) The effect of tobacco advertising bans on tobacco consumption. *J Health Econ*, 19: 1117-1137.
13. Aftab M, Kolben D, Lurie P (1999) International cigarette labelling practices. *Tob Control*, 8: 368-372.
14. Sasco AJ, Kleihues P (1999) Why can't we convince the young not to smoke? *Eur J Cancer*, 35: 1933-1940.
15. Reid D (1996) Tobacco control: overview. *Br Med Bull*, 52: 108-120.
16. Greaves L ed. (1996) *Smoke Screen. Women's Smoking and Social Control*, Halifax, Fernwood Publishing.
17. Banque mondiale (1999) Le développement à l'œuvre. Maîtriser l'épidémie. L'état et les aspects économiques de la lutte contre le tabagisme. Washington DC, Banque mondiale.
18. Curry SJ (2001) Bridging the clinical and public health perspectives in tobacco treatment research: scenes from a tobacco treatment research career. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 10: 281-285.
19. Law M, Tang JL (1995) An analysis of the effectiveness of interventions intended to help people stop smoking. *Arch Intern Med*, 155: 1933-1941.

SITES INTERNET

- GLOBALink, the International Tobacco Control Network, UICC:
<http://www.globalink.org>
- CDC's Tobacco Information and Prevention Source:
<http://www.cdc.gov/tobacco/>
- National Cancer Institute :
<http://cancer.gov/cancertopics/tobacco>
- Tobacco Control Research Branch (NCI), information on spit tobacco:
http://dcccps.nci.nih.gov/TCRB/less_default.html
- Tobacco Free Initiative, WHO:
<http://www.who.int/tobacco/en/>
- 12th World Conference on Tobacco or Health (August 2003):
<http://2003.wctoh.org/>
- Cesser de fumer, Santé Canada: <http://www.hc-sc.gc.ca/hecs-sesc/tabac/cesser/index.html>
- Convention cadre pour la lutte antitabac :
http://www.who.int/gb/ctc/F/F_index.html
- Quit: the National Tobacco Initiative (Australia):
<http://www.quitnow.info.au/index2.html>
- American Public Health Association :
http://www.apha.org/public_health/tobaccoconprnt.htm

REDUCTION DES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES ET ENVIRONNEMENTALES

RESUME

- > La prévention des cancers attribuables aux expositions professionnelles et environnementales s'appuie principalement sur des mesures de réglementation.
- > Ces mesures comprennent le remplacement des cancérigènes par d'autres produits chimiques ou d'autres procédés, une meilleure aération, de nouvelles méthodes de production et, si cela ne fonctionne pas, l'utilisation de vêtements et d'équipements de protection.
- > Dans de nombreux cas, il s'est avéré que la mise en place de mesures préventives réduisait fortement les cancers professionnels. Cependant, il existe toujours le problème d'une exposition antérieure, notamment avec l'amiante.

Dans les pays développés, on estime qu'environ 5 % des cancers sont attribuables aux expositions professionnelles et 1 % à la pollution [1] (*Les expositions professionnelles*, p. 33 ; *La pollution de l'environnement*, p. 39). Il est possible que ces faibles chiffres puissent ne pas attirer immédiatement l'attention, mais les cancers en question peuvent être évités, notamment ceux dus à une exposition professionnelle. En principe, un individu ne devrait pas être obligé d'accepter un risque accru de cancer, reconnu associé à un travail particulier. L'exposition aux cancérigènes professionnels et aux polluants environnementaux est largement involontaire, contrairement aux expositions liées au mode de vie, comme une consommation importante de tabac, d'alcool et l'exposition solaire, dont l'importance dépend essentiellement d'un choix personnel.

La prévention des cancers attribuables à l'exposition professionnelle et à la pollution de l'environnement comprend au moins deux étapes : premièrement, l'identification de l'agent spécifique ou de la situation responsable de l'incidence accrue de cancers et, deuxièmement, la mise en place de mesures de réglementation appropriées.

Toutefois, les mesures de réglementation sur l'exposition aux cancérigènes ou à des environnements à risque peuvent varier selon la situation. Ils existe plusieurs options possibles, même s'il s'agit du même agent ; les procédures adoptées dans différents pays peuvent donc varier.

Cancers professionnels

Prévention de l'exposition

La première stratégie de prévention des cancers professionnels repose sur la prévention de l'exposition au cancérigène en cause. L'arrêt de la production est une possibilité, comme cela fut le cas lors du retrait progressif de l'aminobiphenyle au Royaume-Uni, à la suite de rapports faisant état d'un risque accru de cancer de la vessie chez des travailleurs américains ayant été exposés [2]. L'adoption de mesures de protection est une autre possibilité et peut aussi se faire au niveau des projets de construction des bâtiments et des systèmes d'aération. Les moyens de production inadaptés (comme des zones de production "fermées" au lieu d'être "ouvertes") doivent également être considérés. En règle générale, une réduction des émissions et/ou une meilleure aération sont plus efficaces pour obtenir une réduction durable de l'exposition que l'utilisation d'un équipement de protection. Il est souvent possible de réduire les émissions accidentelles de produits chimiques au cours du processus de fabrication, comme par exemple les produits semi-ouverts formés pendant les processus de fabrication de produits chimiques. Cependant, la réduction de l'exposition à la source peut être difficile à réaliser lorsque le produit à risque est le produit à fabriquer.

Le port de vêtements de protection et le respect de procédures de manipulation "sans danger" peuvent être considérés comme le dernier recours parmi les mesures de prévention, mais ils sont reconnus nécessaires et appropriés dans certaines situations. L'équipement de sécurité doit être confortable et parfaitement

adapté au risque. Il peut s'agir de gants, de blouses, de masques et/ou de masques filtrants, selon la situation. Les mesures annexes reposent sur l'utilisation de mises en garde adaptées et de lieux de stockage sécurisés.

Les activités de l'Organisation Internationale du Travail (OIT) visant principalement la prévention des cancers professionnels, comprennent l'adoption et la promotion de la Convention et la Recommandation sur le Cancer Professionnel (OIT, 1974) et la production d'une publication sur la prévention et la lutte contre les cancers professionnels (OIT, 1988). La Convention sur les Cancers Professionnels définit les mesures à adopter et a été signée par 35 Etats-membres en 2001. L'Article 3 stipule que "Tout Membre qui ratifie la présente convention devra prescrire les mesures à prendre pour protéger les travailleurs contre les risques d'exposition aux substances ou agents cancérigènes et devra instituer un système d'enregistrement des données".



Fig. 4.8 Vêtements de protection contre la contamination par des déchets chimiques.

Dépistage

La recherche d'indicateurs physiques ou biologiques d'une exposition professionnelle chez les travailleurs a été proposée, mais l'efficacité de cette démarche n'a pas été démontrée. C'est notamment le cas pour le cancer du poumon et le mésothéliome chez les travailleurs exposés à l'amiante (dépistés grâce à une radiographie des poumons ou à un examen cytologique des expectorations) et le cancer de la vessie chez les travailleurs exposés aux amines aromatiques (dépistés grâce à

une analyse cytologique ou un test de mutagénicité des cellules urothéliales dans l'urine). Des programmes d'éducation visant à réduire les retards dans l'examen et le diagnostic des travailleurs présentant les symptômes de la maladie sont également une possibilité. Ces programmes nécessitent non seulement une sensibilisation au problème et des campagnes d'information, mais aussi des établissements adaptés pour le diagnostic et le traitement [3]. En Finlande, il existe une politique de sensibilisation importante aux cancérogènes

présents sur les lieux de travail, et les employeurs sont tenus de disposer d'un dossier répertoriant toutes les expositions pour chaque employé.

Actions et résultats

Une action réglementaire rapide a apparemment fait suite à l'identification du chlorure de vinyle comme cancérogène professionnel. Une limitation de l'exposition professionnelle à 500 parties par million (ppm) de chlorure de vinyle monomère était courante dans les années 60, elle était

Pays	Année	Concentration en butadiène (mg/m ³)	Interprétation
Australie	1991	22 (probablement cancérogène pour l'homme)	Moyenne pondérée dans le temps
Belgique	1991	22 (probablement cancérogène pour l'homme)	Moyenne pondérée dans le temps
Ancienne Tchécoslovaquie	1991	20	Moyenne pondérée dans le temps
		40	Plafond
Danemark	1993	22 (cancérogène professionnel potentiel)	Moyenne pondérée dans le temps
Finlande	1998	2.2	Moyenne pondérée dans le temps
France	1993	36	Moyenne pondérée dans le temps
Allemagne	1998	34 (cancérogène pour l'homme)	Limite technique d'exposition
		11	
Hongrie	1993	10 (cancérogène professionnel potentiel)	Limite d'exposition à court terme
Pays-Bas	1996	46	Moyenne pondérée dans le temps
Philippines	1993	2200	Moyenne pondérée dans le temps
Pologne	1991	100	Moyenne pondérée dans le temps
Russie	1991	100	Limite d'exposition à court terme
Suède	1991	20 (soupçonné d'avoir un potentiel cancérogène)	Moyenne pondérée dans le temps
		40 (soupçonné d'avoir un potentiel cancérogène)	Plafond
Suisse	1991	11 (soupçonné d'être cancérogène)	Moyenne pondérée dans le temps
Turquie	1993	2200	Moyenne pondérée dans le temps
Royaume-Uni	1991	22	Moyenne pondérée dans le temps
Etats-Unis:			
ACGIH (Seuil de toxicité) ^a	1997	4.4 (soupçonné d'être cancérogène pour l'homme)	Moyenne pondérée dans le temps
NIOSH (limite d'exposition)	1997	(Cancérogène professionnel potentiel: concentration la plus faible possible)	Moyenne pondérée dans le temps
OSHA (limite d'exposition admissible)	1996	2.2	Moyenne pondérée dans le temps

Limites et directives de l'Organisation Internationale du Travail (OIT, 1991) ; *United States Occupational Safety and Health Administration (OSHA, 1996)* ; *American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH, 1997)* ; *United States National Library of Medicine (1997)* ; *Deutsche Forschungsgemeinschaft (1998)* ; *Ministry of Social Affairs and Health (1998)*. *Pays qui suivent les recommandations de l'ACGIH en ce qui concerne les seuils de toxicité : Bulgarie, Colombie, République de Corée, Jordanie, Nouvelle Zélande, Singapour et Viet Nam.

Tableau 4.4 Limites et directives internationales d'exposition professionnelle au butadiène (classé par le CIRC comme cancérogène probable, Group 2A).

basée sur les propriétés explosives du produit chimique. Cependant, en 1974, plusieurs cas d'un cancer habituellement très rare, l'angiosarcome hépatique, ont été décrits chez des travailleurs exposés au chlorure de vinyle, suivis bientôt par les résultats d'expérimentations animales confirmant le caractère cancérigène de ce composé. Ceci a conduit à une rapide réduction des taux d'exposition maximum au chlorure de vinyle monomère à 10 ppm, voire moins.

Cependant, pour d'autres cancérigènes professionnels, il n'y a pas eu de réponse rapide similaire face aux preuves grandissantes d'un risque inacceptable. L'exemple de l'exposition professionnelle à l'amiante est caractéristique du délai intolérable qu'il existe entre l'identification du risque et l'action réglementaire. Des résultats épidémiologiques indiquant que l'amiante provoquait un cancer du poumon ont été rapportés depuis les années 30 et ces indications sont devenues probantes dans les années 50 et 60. Mais ce n'est qu'à la fin des années 70 que des dispositions efficaces ont été prises dans certains pays pour limiter l'exposition à ce produit [4]. Même ainsi, relativement peu d'actions ont été menées contre les cancers provoqués par l'amiante dans beaucoup de pays (notamment dans les pays en développement, voir ci-dessous) jusqu'à récemment. Une diminution progressive du risque de cancer chez les travailleurs concernés peut être constatée après la mise en place de mesures préventives. Cette diminution peut s'observer en comparant des groupes de travailleurs ayant été employés à différents moments. Par exemple, le risque de cancer du poumon a diminué dans une cohorte de travailleurs américains qui étaient potentiellement exposés aux éthers de chlorométhyle. Ce risque a été réduit lorsqu'un système clos de production a été introduit après 1971 [5]. Parmi les travailleurs concernés, l'incidence du cancer du poumon était plus importante dans les années 60 et a diminué après 1974. Le changement dans le risque de cancer est également évident chez les travailleurs norvégiens employés dans la fonderie d'une raffinerie de nickel, depuis le début de l'exploitation dans les années

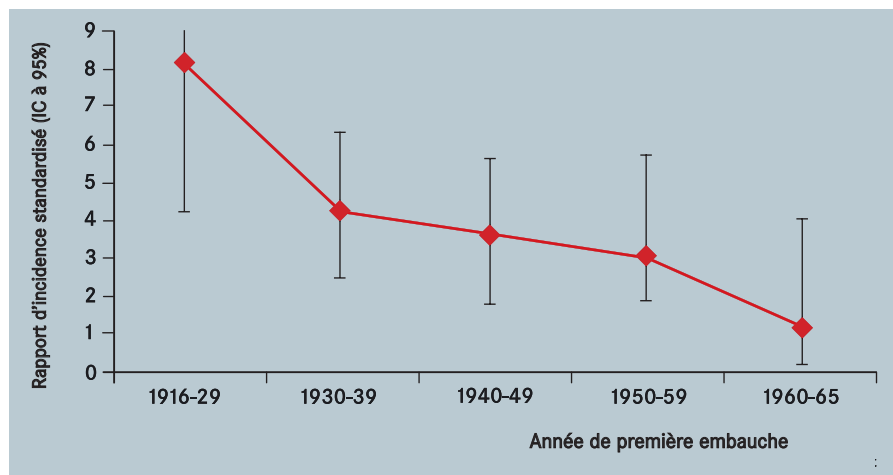


Fig. 4.9 Risque de cancer du poumon parmi les employés d'une raffinerie de nickel, en fonction de l'année de première embauche.

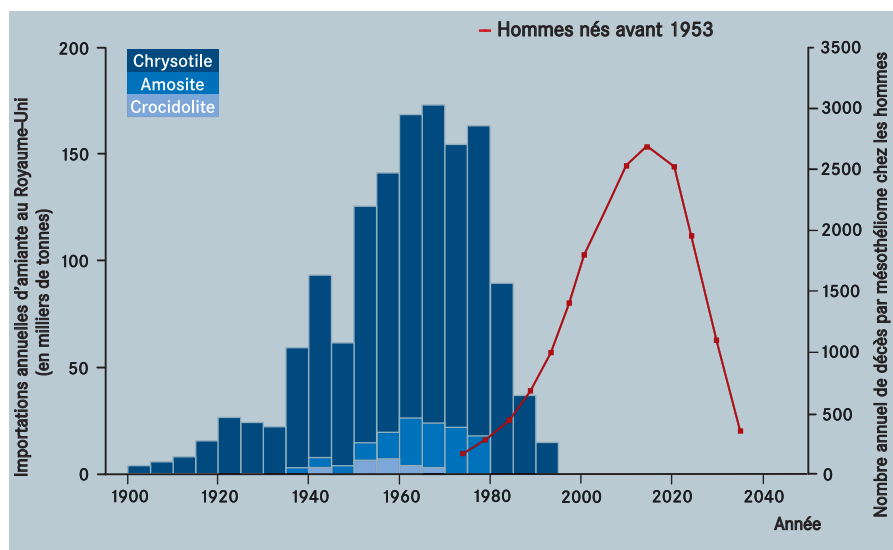


Fig. 4.10 Importations d'amiante au Royaume-Uni et prévision des décès par mésothéliome chez les hommes, dans ce pays. La mortalité par mésothéliome reflète une exposition passée à l'amiante. Malgré l'interdiction de l'amiante au début des années 90, les cas de mésothéliome continueront à augmenter, avec environ 250 000 décès prévus en Europe au cours des 35 prochaines années.

1910 jusque dans les années 60 [6] (Fig. 4.9). Des changements majeurs dans les processus sont intervenus pendant cette période, notamment après les années 50 [7]. Le risque de cancer du nez a diminué ; le risque important de cancer du poumon a également diminué, mais dans une moindre mesure, ce qui peut s'expliquer par l'augmentation du tabagisme.

Situation dans les pays en développement

La plupart des exemples documentés de prévention réussie des cancers professionnels concernent des pays développés. Dans une certaine mesure, ces exemples ont également contribué à l'amélioration des conditions d'hygiène au travail dans les pays en développement. La qualité de l'hygiène industrielle dans l'industrie chimique chinoise s'est nettement améliorée dans les années 70, de telle façon qu'en

1981, les concentrations de chlorure de vinyle monomère dans l'air étaient comparables à celles des industries d'Europe et d'Amérique du Nord [8]. Cependant, l'ab-

sence de ressources économiques et de services de santé peut limiter l'adoption de mesures préventives. Souvent, les taux d'exposition sont plus élevés dans les

secteurs non structurés de l'emploi et dans les petits ateliers, où travaille la grande majorité des travailleurs dans les pays en développement, par comparaison aux grandes entreprises où des "pratiques d'excellence" sont adoptées [9]. Les vêtements de protection peuvent avoir une efficacité limitée dans certains pays en développement en raison de l'inconfort lié à leur utilisation dans des climats chauds et humides. L'exposition à l'amiante, à la silice cristalline et aux pesticides sont des priorités reconnues pour le contrôle des risques de cancers professionnels dans les pays en développement. L'impact le plus important en termes de prévention de la maladie viendra certainement de l'établissement et du renforcement des réglementations nationales et internationales. Le travail des enfants est un autre problème. Même lorsque des mesures sont

Polluant	Réduction
Monoxyde de carbone (CO)	37 %
Plomb	78 %
Dioxyde d'azote (NO₂)	14 %
Ozone	6 %
Particules ≤10 µm de diamètre (PM-10) (les mesures des PM-10 ont commencé en 1988)	22 %
Dioxyde de soufre (SO₂)	37 %

Tableau 4.5 Pourcentage de réduction des concentrations de six principaux polluants atmosphériques, Etats-Unis (1986 - 1995).

Composé	Concentration moyenne dans l'air ambiant [mg/m ³]	Cancer associé	Classification du CIRC
Acéaldéhyde	5	Tumeurs nasales chez le rat	2B
Acrylonitrile	0,01 - 10	Cancer du poumon chez les travailleurs	2A
Arsenic	(1 - 30) x 10 ⁻³	Cancer du poumon chez l'homme	1
Benzo[a]pyrène	Aucune donnée	Cancer du poumon chez l'homme	1
Bis(chlorométhyl)éther	Aucune donnée	Epithéliomes chez le rat	1
Chloroform	0,3-10	Tumeurs des reins chez le rat	2B
Trioxyde de chrome	(5 - 200) x 10 ⁻³	Cancer du poumon chez les travailleurs	1
Dichloro-1,2 éthane	0,07 - 4	Formation de tumeurs chez le rongeur	2B
Echappement de moteurs diesel	1,0 - 10,0	Cancer du poumon	2A
Nickel	1 - 180	Cancer du poumon chez l'homme	1
Hydrocarbures aromatiques polycycliques (benzo[a]pyrène)	(1 - 10) x 10 ⁻³	Cancer du poumon chez l'homme	1
Tétrachloro-1,1,2,2 éthane	0,1 - 0,7	Carcinomes hépatocellulaires chez la souris	3
Trichloroéthylène	1 - 10	Tumeurs cellulaires dans les testicules du rat	2A
Chlorure de vinyle	0,1 - 10	Hémangiosarcome et cancer du foie chez les travailleurs	1

Tableau 4.6 Directives de l'OMS (1999) pour les polluants atmosphériques ayant des effets cancérigènes. Ces substances ont été classées par le CIRC "cancérigènes pour l'homme" (Groupe 1), "probablement cancérigènes pour l'homme" (Groupe 2A) ou "peut-être cancérigènes pour l'homme" (Groupe 2B).

prises pour protéger les travailleurs des expositions aux cancérogènes, ces mesures peuvent ne pas s'appliquer aux enfants car ils sont souvent employés de manière illégale [8]. Certains pays ont établi une législation qui s'applique uniquement à l'emploi des enfants : par exemple, les Philippines ont établi une liste détaillée des industries, processus et postes considérés comme dangereux pour les enfants. La prévention des cancers professionnels peut avoir des répercussions positives sur les conditions générales d'environnement. Une étude des conditions de travail dans la mine de charbon de Huannan en Chine a montré qu'entre 1953 et 1980, les taux de poussières en sous-sol sont passés de 266 mg/m³ à 1,3 mg/m³. Ceci coïncidait avec une nette amélioration des conditions de logement, de la qualité de l'eau, de la nutrition et du système sanitaire[8].

Pollution de l'environnement

On pourrait penser que la prévention des cancers provoqués par la pollution de l'environnement suit les mêmes principes et démarches que la prévention des cancers professionnels. Cependant, le contrôle des risques cancérogènes dans l'environnement général est bien souvent plus complexe que sur le lieu de travail, entre autre parce que la pollution de l'environnement est provoquée par de nombreux facteurs. De plus, les taux d'exposition varient énormément dans l'espace et dans le temps. Les mesures destinées à réduire la pollution sont rarement corrélées à une réduction de l'incidence des cancers. Une baisse de l'incidence du cancer du poumon, par exemple, ne saurait être attribuée à une réduction de la pollution de l'air par rapport à une importante morbidité de fond attribuée au tabagisme actif et passif. De telles limites ne remettent toutefois pas en cause la valeur des initiatives prises pour lutter contre la pollution de l'environnement, et on peut raisonnablement supposer que ces mesures contribuent à la prévention des cancers, même en l'absence de données définitives.

Pollution de l'air

La pollution de l'air a diminué dans la plupart des pays développés au cours de

ces dernières décennies. Dans certains pays d'Europe centrale et d'Europe de l'Est, les émissions de polluants atmosphériques ont fortement diminué grâce à la mise en place de programmes de protection de l'environnement [10]. Cependant, même lorsqu'un risque accru de cancer est attribuable à la pollution de l'environnement, des mesures préventives adaptées ne sont pas forcément prises. En Cappadoce (Turquie

centrale), où la pierre locale utilisée dans la construction des maisons était contaminée par une fibre cancérogène, l'érianite, l'incidence du mésothéliome était très élevée [11]. Mais des contraintes économiques ont ralenti les efforts faits pour reloger les habitants des maisons contaminées, et pour l'anecdote, il faut savoir que certains immigrants de régions plus pauvres du pays se sont installés dans les maisons laissées vides.

Norme (mg/L)	Pays (concentration et date à laquelle la norme a été établie, si connue)
< 0,01	Australie (0,007 – 1996), Union Européenne (1998), Japon (1993), Jordanie (1991), Laos (1999), Mongolie (1999), Namibie, Syrie (1994)
0,01 -0,05	Canada (0.025, 1999)
0,05	Etats-Unis (diminution de la norme de 0,05 – 1986), Mexique (diminution de la norme, 1994)
	Bahrain, Bangladesh, Bolivie (1997), Chine, Egypte (1995), Indonésie (1990), Oman, Philippines (1978), Arabie Saoudite, Sri Lanka (1983), Viet Nam (1989), Zimbabwe

Tableau 4.7 Normes nationales actuellement acceptées pour l'arsenic dans l'eau de boisson

Mesure	Exemples
Prévenir l'exposition Utilisation de gants et de masques de protection Masque filtrant complet	Pharmaciens manipulant des médicaments cytotoxiques Procédure d'urgence spécifiée en cas de déversement accidentel de produit à risque
Contrôler l'exposition Surveillance de l'environnement	Mesure du taux de fibres d'amiante dans les zones où l'on respire Dosimètre pour évaluer l'exposition aux radiations
Evaluer l'absorption et l'élimination	Analyses d'urine pour déterminer la présence de métabolites (ex. : phosphate de diméthyle chez les travailleurs exposés au dichlorvos) Analyse d'urine pour déterminer une hématurie Détermination de la présence d'adduits protéiques et dépistage de lésions pré-néoplasiques chez les travailleurs exposés au MOCA (méthylène-4,4' bis (chloro-2 aniline)) Détermination de la présence d'adduits à l'ADN chez les ouvriers des fours à coke exposés aux hydrocarbures aromatiques polycycliques

Tableau 4.8 Moyens destinés à prévenir l'exposition ou à déterminer le niveau d'exposition aux cancérogènes professionnels.

La réglementation est la première démarche dans la prévention des cancers liés à la pollution de l'environnement. Des améliorations de la qualité de l'air ont été réalisées grâce à l'adoption de directives et de réglementations telles que les *Directives de l'OMS sur la qualité de l'air pour l'Europe*, les *Normes nationales sur la qualité de l'air ambiant (National ambient Air Quality Standards)* (US Environmental Protection Agency) et les Directives du Conseil sur la Qualité de l'Air (Union européenne). La série des Guides de Santé Environnementale (Environmental Health Criteria) du Programme International sur la Sécurité chimique évalue actuellement les risques sur la santé de quelques 120 composés et mélanges chimiques. Des limites ont été établies pour les émissions de gaz d'échappement dans de nombreuses régions du monde. Le Conseil des Communautés Européennes a adopté un programme échelonné pour la mise en place de normes relatives aux émissions de monoxyde de carbone, d'hydrocarbures et d'oxyde d'azote produites par les véhicules essence et diesel [12]. L'une des orientations du contrôle de la pollution atmosphérique dans le cadre de la prévention du cancer consiste à freiner la diminution de la couche d'ozone. Le Protocole de Montréal

de 1987 (appuyé par le Programme des Nations Unies pour l'Environnement et ratifié par 150 pays) a débouché sur l'arrêt de la production et de l'utilisation dans les pays développés d'un nombre important de substances qui diminuent la couche d'ozone. La consommation mondiale de ces substances a diminué de près de 75 % entre 1989 et 1996. En conséquence, grâce au ralentissement de l'augmentation des rayonnements UV, on estime à 1,5 million le nombre de mélanomes qui pourraient être évités au cours des 60 prochaines années [13]. La pollution de l'air à l'intérieur des bâtiments représente un important défi de santé publique qui réclame une action en termes de recherche et de mise en place de politiques [14]. C'est dans les régions rurales des pays en voie de développement que se fait sentir le poids des maladies liées à l'exposition aux fumées de cuisson alimentaire. L'exposition peut être réduite grâce à l'utilisation de cuisinières améliorées de meilleures conditions de logement et à des combustibles plus propres. L'exposition environnementale à la fumée de cigarette est un élément clé de la pollution atmosphérique et la réduction de ce risque est discuté dans une autre section (*Lutte anti-tabac*, p. 130).

Pollution du sol et de l'eau

Le Programme des Nations Unies pour l'Environnement établit des systèmes de mise en garde pour les pays dans lesquels l'environnement et la santé humaine peuvent être affectés par le transport de substances dangereuses et de pesticides à partir de l'endroit où ils sont fabriqués. La convention de Rotterdam en 1998, qui a remplacé beaucoup de systèmes volontaires, oblige le pays importateur à donner un consentement éclairé explicite avant que des produits chimiques spécifiques (comme le DDT et les biphényles polychlorés) ne passent ses frontières. Cette mesure est particulièrement importante pour les pays possédant une faible expertise scientifique ou peu d'équipements pour la prise en charge des matières dangereuses.

REFERENCES

1. Harvard Center for Cancer Prevention (1996) Harvard Report on Cancer Prevention. Volume 1: Causes of human cancer. *Cancer Causes Control*, 7 Suppl 1: S3-59.
2. Swerdlow AJ (1990) Effectiveness of primary prevention of occupational exposures on cancer risk. *Evaluating Effectiveness of Primary Prevention of Cancer (IARC Scientific Publications, No. 103)*, 23-56, Lyon, IARC Press.
3. Alderson M (1986) *Occupational cancer*, Butterworths.
4. Tomatis L, Aitio A, Day NE, Heseltine E, Kaldor J, Miller AB, Parkin DM, Riboli E, eds (1990) *Cancer: Causes, Occurrence and Control (IARC Scientific Publications, No. 100)*, Lyon, IARC Press.
5. Maher KV, DeFonso LR (1987) Respiratory cancer among chloromethyl ether workers. *J Natl Cancer Inst*, 78: 839-843.
6. Magnus K, Andersen A, Hogetveit AC (1982) Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer*, 30: 681-685.
7. Grimsrud TK, Berge SR, Resmann F, Norseth T, Andersen A (2000) Assessment of historical exposures in a nickel refinery in Norway. *Scand J Work Environ Health*, 26: 338-345.

8. Wu W (1988) Occupational cancer epidemiology in the People's Republic of China. *J Occup Med*, 30: 968-974.
9. Pearce N, Matos E, Vainio H, Boffetta P, Kogevinas M, eds (1994) *Occupational Cancer in Developing Countries (IARC Scientific Publications, No. 129)*, Lyon, IARC Press.
10. Jedrychowski W (1999) Ambient air pollution and respiratory health in the east Baltic region. *Scand J Work Environ Health*, 25 Suppl 3: 5-16.
11. Selcuk ZT, Emri S, Sahin AA, Baris YI, Coplu L, Kalyoncu F, Artvinli M (1999) Malignant mesothelioma and erionite exposure. *Eur Respir J*, 14: 480-481.
12. IARC (1989) *Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 46)*, Lyon, IARC Press.
13. UNEP (2000) *UNEP Achievements. 2000*. United Nations Environment Programme <http://www.unep.org/Documents/Default.asp?DocumentID=43&ArticleID=250>
14. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R (2000) Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull World Health Organ*, 78: 1078-1092.

SITES INTERNET

Bureau international du travail : <http://www.ilo.org/public/french/index.htm>

The Air Management Information System, WHO's Healthy Cities Programme: <http://www.euro.who.int/healthy-cities>

EPA National Center for Environmental Assessment, Cancer Guidelines: <http://cfpub.epa.gov/ncea/rat/recordisplay.cfm?deid=55868>

United Nation Environment Programme: <http://www.unep.org/french>

National Institute for Occupational Safety and Health (USA): <http://www.cdc.gov/niosh/homepage.html>

REDUCTION DE L'EXPOSITION AUX RAYONS ULTRAVIOLETS

RESUME

- > Encourager un comportement responsable en matière de protection solaire est la mesure de santé publique la plus efficace pour réduire l'incidence des cancers de la peau, notamment chez les personnes à peau très claire et très sensible, et surtout chez les enfants.
- > La protection solaire passe par l'utilisation de lunettes de soleil, de vêtements protecteurs et d'écrans solaires.
- > L'effet protecteur des écrans solaires est souvent neutralisé intentionnellement (longues périodes d'exposition solaire, notamment pendant les vacances).
- > La réduction de l'incidence du mélanome dans certains pays traduit la mise en place réussie de politiques de prévention.

Le cancer de la peau est le cancer le plus répandu dans le monde bien qu'une seule forme de ce cancer, le mélanome, ne soit documentée de façon complète (*Mélanome*, p. 259). Plus de 100 000 cas de mélanomes ont été recensés dans le monde entier en 1990. On estime que 2,75 millions de carcinomes basocellulaires et spinocellulaires ont été diagnostiqués en 1985, ce qui pourrait représenter 30 % de la totalité des nouveaux cas de cancers diagnostiqués [1]. Ces cancers non mélanocytaires ne mettent en général pas la vie du malade en danger, mais entraînent tout de même des soins médicaux, y compris des hospitalisations. Le rayonnement solaire est reconnu comme l'une des principales causes du cancer de la peau dans 80 à 90 % des cas. L'incidence du cancer de la peau dans différentes populations varie selon le type de peau et la distance par rapport à l'équateur. Les taux les plus élevés se trouvent en Australie, où l'incidence du cancer est dominée par le cancer de la peau qui, en termes de cas incidents, dépasse le nombre d'autres formes de cancers de plus de trois pour un [3].

Importance de la stratégie de protection solaire

L'importance de l'exposition individuelle au soleil est, dans un premier temps, déterminée par le comportement personnel. On peut distinguer deux types d'exposition : l'exposition intentionnelle (pour bronzer, généralement) et l'exposition non intentionnelle dans la vie quotidienne. Le but premier des programmes de protection solaire est de modifier le comportement de l'individu, surtout par rapport à l'exposition intentionnelle. Ces programmes peuvent viser certains groupes de la population ou la population générale. Les données épidémiologiques montrent qu'une exposition solaire dans l'enfance et l'adolescence favorise un risque de cancer tout au long de la vie [4]. L'intensité et la durée de l'intervention ciblée détermine donc largement l'impact de ces programmes. Le comportement individuel par rapport au soleil peut être influencé par des campagnes d'information et la distribution de matériel éducatif. C'est ainsi que le programme "Prudence sous le soleil" au Canada a fait en sorte que la population ait une meilleure connaissance du cancer de la peau et de la protection solaire, grâce notamment à des campagnes d'information, à la distribution de brochures éducatives et au développement d'un programme d'enseignement scolaire visant à promouvoir la protection solaire [5].

Les programmes de prévention peuvent se concentrer à juste titre sur les jeunes, les parents, les personnes s'occupant des enfants et les endroits où les jeunes passent du temps en plein air. Les établissements concernés en matière de protection solaire auprès des enfants et des adolescents sont les crèches, les écoles maternelles, les écoles et les centres sportifs et de loisirs. Il faut également tenir compte des adultes qui sont fortement exposés au soleil, que ce soit de façon intermittente ou continue, notamment sur le lieu de travail pour ceux travaillant dans l'agriculture, la forêt, la pisciculture, le bâtiment et dans le transport

d'électricité ou à un poste similaire [6]. Les médecins généralistes et les infirmières peuvent être encouragés à jouer un rôle dans l'éducation de certains groupes de la population et les aider à adopter un meilleur comportement face au soleil. Les supports structurels et environnementaux destinés à réduire l'exposition solaire nécessitent une infrastructure réactive et des ressources sûres afin de mener à bien les programmes et stratégies adaptés [7].

Moyens d'intervention

Les programmes de santé publique destinés à faire reculer le cancer de la peau se concentrent sur une série de moyens visant à réduire l'exposition solaire. Les moyens à utiliser peuvent varier selon qu'il s'agit d'une région à fort ensoleillement ou non. Ces stratégies peuvent comprendre la distribution d'informations sur l'intensité de l'ensoleillement dans la région, l'organisation des activités ou du travail de façon à se trouver à l'intérieur lorsqu'il est midi



Fig. 4.11 Un comportement positif en matière de protection solaire peut être enseigné dès le plus jeune âge.



Fig. 4.12 T-shirt et banderoles à l'emblème de la campagne "SunSmart" sur une plage australienne.

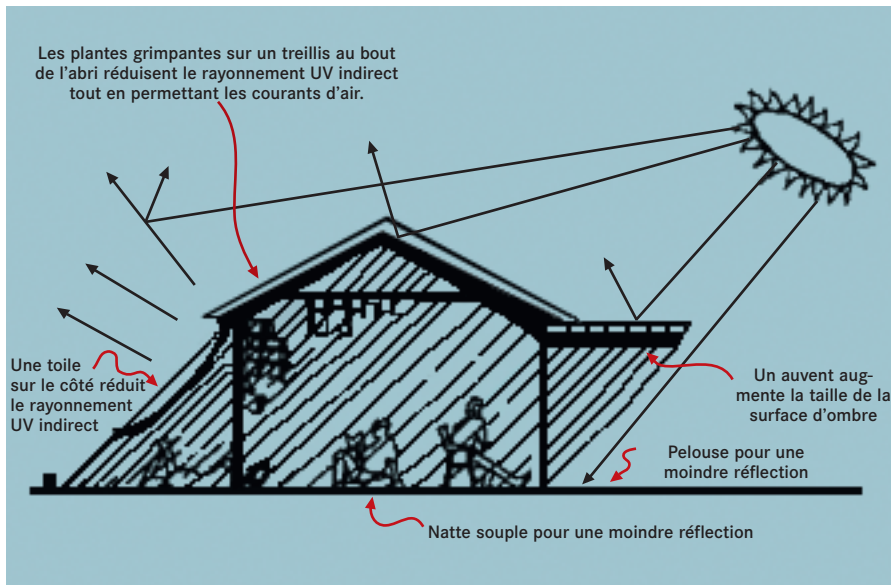


Fig. 4.13 Caractéristiques de la structure et de l'aménagement d'un abri de jardin destiné à protéger du soleil.

au soleil, la réduction du temps passé à l'extérieur pendant les saisons ensoleillées et une information sur la façon d'éviter une exposition solaire directe lorsque l'intensité ambiante est élevée. Le port de vêtements protecteurs, de chapeaux, de lunettes de soleil et l'utilisation d'écrans solaires permettent de se protéger d'un ensoleillement direct [8].

Une ombre qui tombe au bon endroit au bon moment de la journée est un moyen de protection solaire (Fig. 4.13). L'ombre, qu'elle soit fournie par des structures spéciales ou par des arbres, doit être d'une taille suffisante et fournir une protection d'au moins 94 % contre le rayonnement ultraviolet direct [9]. L'ombre naturelle est plus attractive en raison de son attrait esthétique, de son effet rafraîchissant et du fait qu'elle pose moins de problèmes d'installation qu'une ombre artificielle. Les avantages de l'ombre artificielle sont la précision avec laquelle cette ombre peut être réalisée et les autres utilisations possibles du dispositif, comme la collecte d'eau de pluie et la production d'énergie solaire. Une ombre adéquate et appropriée nécessite une certaine organisation, y compris "une vérification de l'ombre" afin

de déterminer si l'ombre existante est adéquate. L'aménagement d'une ombre supplémentaire nécessite de tenir compte de la sécurité, de la vocation du site, des conditions climatiques, de l'esthétique, des lignes visuelles et de la possibilité de vandalisme.

La plupart des vêtements d'été ont un indice de protection contre les coups de soleil supérieur à 10 ; plus de 85 % des tissus testés ont des indices de protection supérieurs à 20. Le tissage, la couleur, le poids, l'élasticité et le degré d'humidité sont des facteurs affectant les propriétés protectrices des tissus [10]. On accorde trop peu d'attention aux vêtements protégeant du soleil par rapport aux autres moyens de protection dans les différents groupes concernés [11].

Les écrans solaires sont commercialisés dans le monde entier. L'Union européenne et les Etats-Unis représentent 75 % du marché mondial. Les écrans solaires sont considérés comme des produits cosmétiques (Union européenne, Japon, Afrique du Sud et Amérique du Sud) ou comme des médicaments (Etats-Unis, Canada et Australie). Les recherches sur les écrans solaires visent à déterminer qui les utilise,

dans quelles circonstances, pourquoi, et quelle est l'expérience des utilisateurs. Il est bien évident que l'utilisation d'écrans solaires influence les autres comportements face au soleil, comme l'exposition délibérée au soleil, la durée de cette exposition et la durée de l'exposition solaire accidentelle ou intentionnelle [12].

Les écrans solaires absorbent les rayons ultraviolets dans les longueurs d'ondes 290-400 nm. L'efficacité est exprimée grâce à l'Indice de Protection Solaire (IPS) qui correspond au rapport entre la plus faible quantité d'énergie ultraviolette nécessaire pour produire un érythème minimal sur la peau protégée par l'écran solaire et l'énergie nécessaire pour produire le même effet sur une peau non protégée. La plupart des formulations que l'on trouve dans le commerce proposent généralement des IPS de 15 à 20. Les composants "actifs" des écrans solaires sont les éléments chimiques ajoutés afin de réduire la quantité de rayons UV qui atteignent les cellules viables de la peau. Les écrans solaires contiennent généralement des filtres UVA (par exemple, les cinnamates et les dérivés de l'acide para-aminobenzoïque) et des filtres UVB (comme les benzophénones), ainsi que des solvants, des agents mouillants et de suspension et des conservateurs [13].

Résultats

De nombreux critères peuvent être utilisés pour évaluer l'efficacité de la protection solaire en tant que moyen de prévention du cancer de la peau. Bon nombre de campagnes pour la protection solaire citent des résultats, bien que peu d'interventions à grande échelle sur la population aient été rapportées. Lors de l'évaluation de certaines campagnes, il est important de savoir si les gens changent leur comportement de telle façon qu'il finissent par neutraliser les bénéfices de la campagne de protection solaire [13].

L'efficacité de certaines interventions sur la réduction du risque de cancer a été étudiée de façon très détaillée pour ce qui est des écrans solaires. Les écrans solaires empêchent sans aucun doute les coups de soleil. Il a été clairement montré dans des études expérimentales que les

écrans solaires empêchaient la formation de carcinomes spinocellulaires provoqués par un rayonnement solaire chez la souris. La prévention du cancer de la peau chez l'homme est moins clairement établie, car le problème est compliqué par un certain nombre de facteurs. Parmi eux, il faut considérer que l'utilisation d'écran solaire peut déterminer (et peut-être même encourager) l'exposition au soleil. Parmi les études cas-témoins récemment revues par le CIRC, environ la moitié (8/15) ont enregistré des risques beaucoup plus élevés de mélanome chez les utilisateurs

d'écrans solaires que chez les autres, alors qu'une minorité de ces études montre un risque plus faible de mélanome chez les utilisateurs par rapport aux non-utilisateurs [13]. Certaines données montrent que l'utilisation d'écrans solaires peut encourager une exposition prolongée au soleil, un scénario qui complique évidemment les tentatives visant à démontrer les effets protecteurs de ces écrans solaires. Contrairement aux données concernant le risque de mélanome, les études correspondantes portant sur le carcinome spinocellulaire ont fourni des données

"limitées" quant à l'effet préventif de l'utilisation topique des crèmes solaires [14]. Si l'on considère l'efficacité de l'ensemble du comportement en matière de protection solaire, l'incidence élevée des cancers de la peau en Australie peut constituer un indicateur sensible. Certains résultats positifs sont déjà disponibles à ce sujet. L'incidence du carcinome basocellulaire et du mélanome chez les personnes de moins de 55 ans, notamment chez les femmes, n'augmente plus et a même commencé à diminuer dans certaines tranches d'âge [15].

REFERENCES

1. Armstrong BK, Kricger A (1995) Skin cancer. *Dermatol Clin*, 13: 583-594.
2. IARC (1992) *Solar and Ultraviolet Radiation (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 55)*, Lyon, IARCPress.
3. Giles GG, Marks R, Foley P (1988) Incidence of non-melanocytic skin cancer treated in Australia. *Br Med J (Clin Res Ed)*, 296: 13-17.
4. Elwood JM, Jopson J (1997) Melanoma and sun exposure: an overview of published studies. *Int J Cancer*, 73: 198-203.
5. Rivers JK, Gallagher RP (1995) Public education projects in skin cancer. Experience of the Canadian Dermatology Association. *Cancer*, 75: 661-666.
6. Cummings SR, Tripp MK, Herrmann NB (1997) Approaches to the prevention and control of skin cancer. *Cancer Metastasis Rev*, 16: 309-327.
7. Baum A, Cohen L (1998) Successful behavioral interventions to prevent cancer: the example of skin cancer. *Annu Rev Public Health*, 19: 319-333.
8. Diffey BL (1998) Human exposure to ultraviolet radiation. In: Hawk JLM, ed., *Photodermatology*, London, Chapman and Hall, 5-24.
9. The Cancer Council NSW and NSW Health Department (1998) *Under Cover: Guidelines for Shade Planning and Design*, Sydney, Australia.
10. Gies HP, Roy CR, Elliott G, Zongli W (1994) Ultraviolet radiation protection factors for clothing. *Health Phys*, 67: 131-139.
11. Horsley L, Charlton A, Wiggitt C (2000) Current action for skin cancer risk reduction in English schools: a report on a survey carried out for the Department of Health. *Health Educ Res*, 15: 249-259.
12. McLean DI, Gallagher R (1998) Sunscreens. Use and misuse. *Dermatol Clin*, 16: 219-226.
13. IARC (2001) *Sunscreens (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 5)*, Lyon, IARCPress.
14. Green A, Williams G, Neale R, Hart V, Leslie D, Parsons P, Marks GC, Gaffney P, Battistutta D, Frost C, Lang C, Russell A (1999) Daily sunscreen application and betacarotene supplementation in prevention of basal-cell and squamous-cell carcinomas of the skin: a randomised controlled trial. *Lancet*, 354: 723-729.
15. Australian Institute of Health and Welfare (1998) *Cancer in Australia 1995: Incidence and Mortality Data for 1995 and Selected Data for 1996*. Canberra, Australian Institute of Health and Welfare.

SITE INTERNET

Anticancer Council of Victoria Sun Smart programme
<http://www.sunsmart.com.au>

VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B

RESUME

- > Les personnes souffrant d'une infection chronique par le virus de l'hépatite B ont un risque élevé de développer une maladie hépatique chronique (cirrhose) et un carcinome hépatocellulaire.
- > Les risques d'infection sont plus élevées chez le jeune enfant et diminuent avec l'âge.
- > La vaccination des enfants contre l'hépatite B est une mesure d'un bon rapport coût-efficacité pour prévenir la mortalité chez l'adulte, et il a été montré qu'elle empêchait le portage chronique chez plus de 95 % des enfants vaccinés.
- > Le vaccin contre l'hépatite B est actuellement le premier et le seul vaccin préventif du cancer. Il a déjà été montré qu'il réduisait le risque de carcinome hépatocellulaire dans certaines régions où l'incidence de cette pathologie est élevée.

Le carcinome hépatocellulaire (CHC) est l'un des cancers les plus fréquents et les plus meurtriers dans le monde. Cette maladie touche plus souvent les hommes, et généralement les actifs. L'incidence de cette pathologie varie énormément d'une région à l'autre avec des taux très élevés en Asie du Sud-Est et de l'Est, dans la ceinture du Pacifique et l'Afrique sub-saharienne, et des taux beaucoup plus faibles en Amérique du Nord et en Europe (*Le cancer du foie*, p. 205).

La répartition géographique de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) et du CHC est très similaire (Fig. 4.14 et 4.15). Défini lors de sa découverte en 1969 comme étant l'une des causes de l'hépatite fulminante aiguë, le VHB a depuis été identifié comme étant l'agent étiologique majeur du CHC (Fig. 4.18). Des recherches ultérieures ont permis d'expliquer les différentes issues de la maladie en se basant sur l'âge lors de l'exposition, les différences dans les schémas de transmission du VHB entre les régions à forte

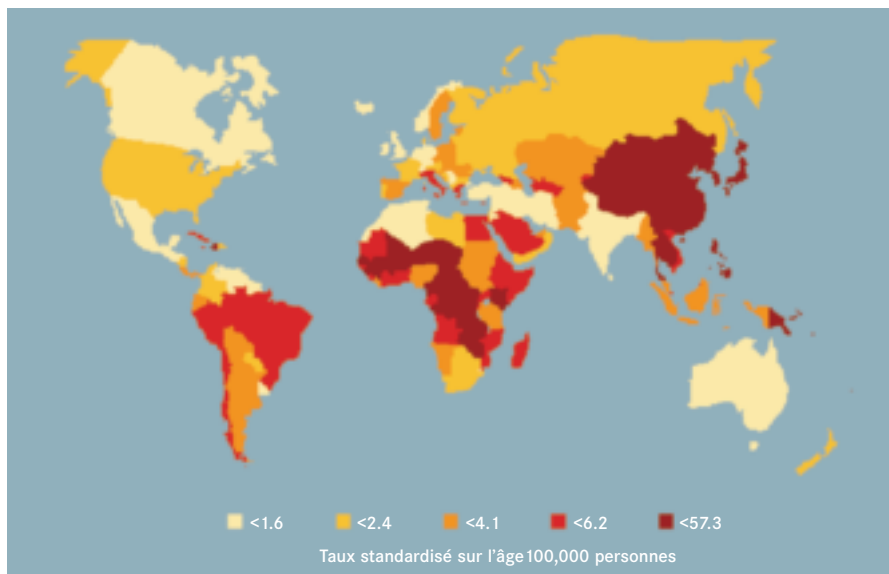


Fig. 4.14 Incidence mondiale du cancer du foie chez la femme

prévalence et celles à faible prévalence, et sur les estimations produites sur le risque de maladie hépatique chronique et de carcinome hépatocellulaire associés à une infection VHB à long terme. On estime que 20 % à 25 % des porteurs chroniques décèderont d'une maladie hépatique associée à l'infection VHB (*Les infections chroniques*, p. 56).

La plupart des individus infectés par le VHB n'auront aucun symptôme et présenteront ensuite une rémission complète et une immunité à vie contre le virus. Une faible partie des personnes exposées souffrira d'une infection symptomatique aiguë avec jaunisse, malaise et symptômes grippaux, et une petite partie de ces personnes développera une insuffisance hépatique fulminante marquée par une mortalité élevée. L'autre conséquence possible d'une infection par le VHB est la persistance chronique du virus et le développement d'un état de portage, défini par la présence d'un antigène de surface de l'hépatite B (AgHBs) dans le sang. L'âge auquel survient l'exposition au virus est le déterminant essentiel des conséquences de l'infection (Fig. 4.21). Il est

très peu probable que les plus jeunes enfants développent des symptômes aigus, mais il existe chez eux des taux beaucoup plus élevés d'infection chronique persistante. Le contraire est vrai pour les adolescents et les adultes qui souffrent plus souvent d'infection aiguë symptomatique, mais ont des taux plus faibles d'infection chronique par le VHB. Les enfants nés de mère infectée par le VHB ont au moins 90 % de risque de souffrir d'infection chronique. Plus l'âge lors de l'exposition augmente, plus le risque d'infection chronique par le VHB diminue fortement, passant d'un risque de 90 % chez les nourrissons/jeunes enfants à environ 30 % chez les enfants autour de 5 ans, et jusqu'à moins de 5 % chez les adultes jeunes [1].

Les taux élevés de portage du VHB dans les régions à forte endémicité se traduisent par un nombre élevé de personnes contagieuses qui perpétuent la transmission horizontale et verticale et font que les enfants sont exposés très jeunes au virus. De ce fait, l'individu est exposé plus jeune, ce qui entraîne des taux plus élevés d'infection chronique au

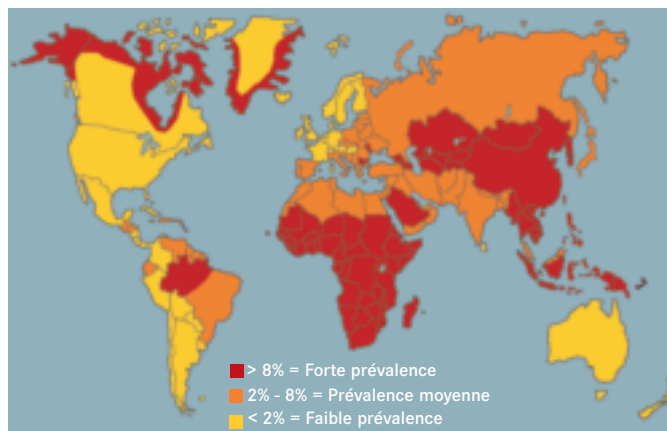


Fig. 4.15 Prévalence mondiale de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) en 1997, basée sur la sérologie de l'antigène de surface de l'hépatite B.

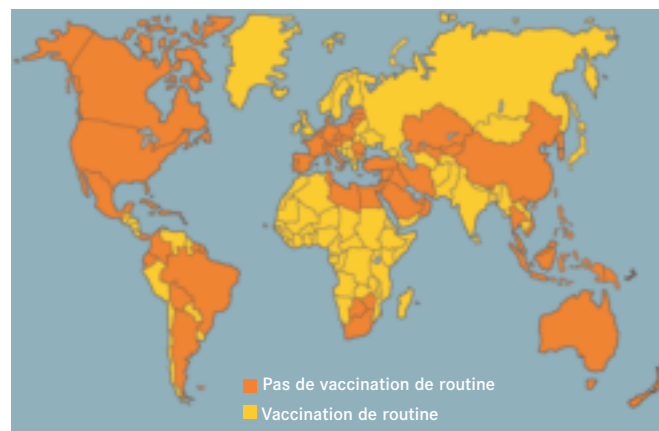


Fig. 4.16 Répartition mondiale des pays utilisant le vaccin contre l'hépatite B dans leur programme de vaccination national, 2000

VHB, une incidence plus élevée de cancer hépatocellulaire et un âge médian des cas plus jeune. Malheureusement, les ressources nécessaires à l'identification et au traitement des individus infectés ainsi qu'aux soins palliatifs dans les régions où le virus est endémique sont pratiquement inexistantes. Dans les régions à faible ou moyenne endémicité, la transmission parentérale est la plus courante, à travers les produits sanguins contaminés, le partage d'aiguilles contaminées lors de l'injection intra-veineuse de drogue, et les relations sexuelles.

On compte actuellement 350 millions de porteurs chroniques du VHB dans le monde, et si l'on se base sur des hypothèses classiques, environ 70 millions de ces individus devraient mourir d'une maladie hépatique liée au VHB. En raison du prix assez peu élevé du vaccin contre l'hépatite B et du caractère généralement fatal du cancer hépatique, la vaccination des enfants contre l'hépatite B dans les régions où le VHB est fortement endémique est l'une des mesures les plus rentables disponibles pour prévenir la mortalité prématurée chez les adultes [2].

Nature de l'intervention

Les efforts de vaccination se sont de tout temps concentrés sur la prévention des maladies infectieuses aiguës, notamment celles de l'enfance. Le vaccin contre l'hépatite B est le premier vaccin destiné à

prévenir un cancer majeur chez l'homme et le seul largement utilisé dans le monde entier. Le vaccin a d'abord été développé en purifiant l'enveloppe virale de l'antigène de surface (AgHBs) du virus présent dans le sang de personnes souffrant d'infection chronique par le VHB. Ce vaccin dérivé du plasma suit un traitement intensif dans le but de détruire tout virus vivant et d'éliminer tout autre contaminant potentiel, puis il est combiné à un adjuvant d'alun servant à stimuler le système immunitaire. Les vaccins de seconde génération étaient préparés à partir de la production de particules d'AgHBs par des cellules de levures ou de mammifères, en utilisant la technologie de l'ADN recombinant. Les vaccins dérivés du plasma et ceux utilisant la recombinaison d'ADN sont tous les deux sûrs et efficaces. Depuis le début des années 80, des centaines de millions de doses de vaccin contre l'hépatite B ont été administrées dans le monde. Les effets indésirables ne sont pas fréquents car ce vaccin est considéré comme l'un des plus sûrs. Le vaccin contre l'hépatite B est généralement administré de façon séquentielle, avec un intervalle d'au moins quatre semaines entre chaque dose. La réponse recherchée au vaccin est l'apparition d'anticorps contre l'antigène de surface. Ce phénomène s'appelle la séroconversion. Trois doses de vaccin provoqueront généralement des taux de séroconversion de plus de 90 %.

Les campagnes de vaccination visant à réduire les cas de carcinomes hépatocellulaires liés au VHB doivent tenir compte des schémas de transmission du VHB. Le vaccin contre l'hépatite B s'avère plus efficace s'il est administré le plus tôt possible après la naissance puisque le risque le plus élevé de développer un portage chronique du VHB apparaît au plus jeune âge. Le bienfait de cette vaccination précoce sera plus prononcé dans les régions à forte endémicité où la transmission mère-enfant et la transmission horizontale sont importantes. Le vaccin contre l'hépatite B n'interfère pas avec d'autres vaccins et peut être administré de façon simultanée avec d'autres vaccins de routine de la petite enfance, comme ceux contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche, la poliomyélite et le BCG (bacille Calmette-Guérin). L'intégration du vaccin contre l'hépatite B aux actions de routines du "Programme élargi de vaccination" (PEV) de chaque pays fournit la stratégie la plus appropriée pour la vaccination contre l'hépatite B dans le monde. En plus de l'accent mis sur la vaccination contre l'hépatite B visant à prévenir une infection primaire par le VHB, de nouveaux vaccins thérapeutiques ont été conçus pour traiter les porteurs chroniques du VHB et empêcher si possible le développement d'une cirrhose ou d'un cancer. Beaucoup de nouveaux vaccins, comme les vaccins ADN qui incorporent le gène

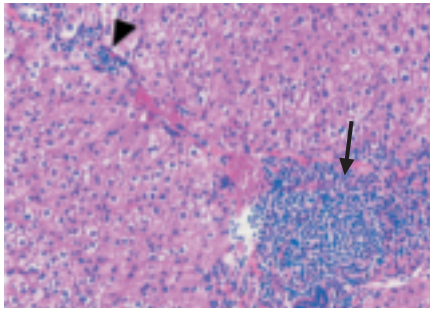


Fig. 4.17 L'hépatite chronique active à VHB est associée au risque de cancer hépatocellulaire. Il y a infiltration de cellules inflammatoires dans le parenchyme (pointe de flèche) et dans l'espace périportal (flèche).

de l'antigène de surface de l'hépatite B, ont été conçus pour stimuler le système immunitaire des individus infectés par le VHB en induisant soit une réponse lymphocytaire T, soit la production d'anticorps neutralisants [3]. Bien que ces vaccins thérapeutiques soient prometteurs, ces essais n'en sont qu'aux premières phases et il reste à voir s'ils sont efficaces dans la réduction ou l'arrêt de la réplication du VHB et dans la prévention de sa progression. Il faut également démontrer que la fréquence et la sévérité des effets indésirables de ces vaccins sont suffisamment faibles pour être acceptables.

Mise en place de mesures préventives

Au début des années 90, l'OMS/PEV ont recommandé l'intégration du vaccin contre l'hépatite B au PEV de routine et cette décision a été approuvée par l'Assemblée mondiale de la Santé. Avant cela, le vaccin n'était utilisé que sporadiquement, moins de 20 pays administrant le vaccin en routine. Les stratégies initiales de mise en place de ces mesures variaient en fonction de l'épidémiologie locale. La vaccination de routine des enfants était recommandée dans les régions à forte endémicité où 8 % des personnes étaient des porteurs chroniques de l'AgHBs. Quant aux régions à faible endémicité (< 2 % de porteurs de l'AgHBs) avec des schémas de transmission retardés, elles devraient se concentrer sur la vaccination des adolescents avant une éventuelle exposition par contact sexuel ou

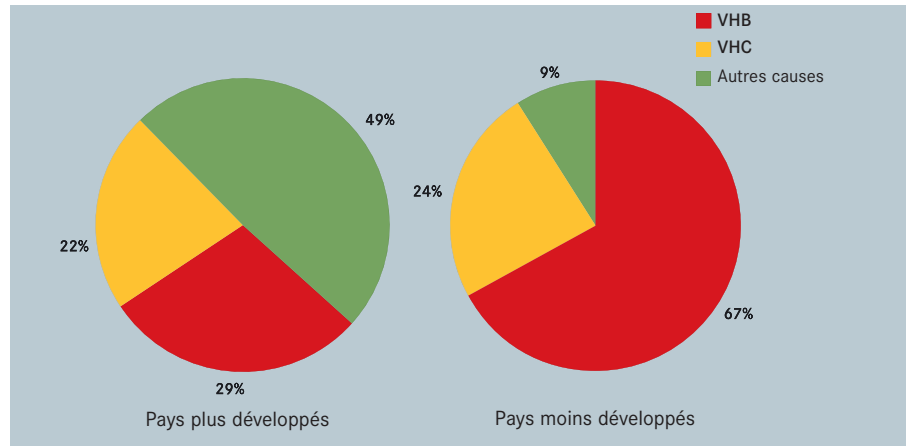


Fig. 4.18 Estimation du risque de carcinome hépatocellulaire attribuable aux virus de l'hépatite et à d'autres causes (comme la cirrhose alcoolique).

partage de seringues contaminées. Des stratégies alternatives spécifiques au "risque élevé" ont également été utilisées et visaient à vacciner des individus ayant un comportement (partage de seringues, plusieurs partenaires sexuels) ou un emploi (personnel de santé) qui augmentait leur risque d'exposition au VHB. Bien que ces approches ciblées aient été bénéfiques dans certains groupes à risque, elles n'ont entraîné aucune réduction notable des taux d'infection par le VHB au niveau régional ou national.

La stratégie de prévention la plus efficace dans le monde est la vaccination de routine dans le cadre du PEV habituel. L'injection des doses de vaccin contre l'hépatite B peut être ajustée en fonction du calendrier de vaccination de chaque pays présentant une faible réduction des taux de séroconversion. Les pays ayant peu de services de santé pour les nourrissons, les jeunes enfants et les enfants, ainsi qu'une faible couverture vaccinale pour les autres vaccins du PEV, pourraient être fortement incités à ajouter des vaccins supplémentaires. Le coût du vaccin contre l'hépatite B par rapport aux autres vaccins de l'enfance constitue également un sérieux frein à la mise en place de la vaccination dans le monde. Toutefois, la réduction spectaculaire du coût de ce vaccin au cours de ces dernières décennies, passant de 100 USD à seulement 0,50 USD par dose pédiatrique dans les pays en développement, a nettement aug-

menté la possibilité de mise en place des actions de surveillance du VHB à grande échelle.

Preuves de résultats

La protection contre l'infection aiguë et l'infection chronique par le VHB est liée au développement de taux protecteurs d'anticorps en réponse à la vaccination. Le vaccin contre l'hépatite B a été utilisé dans de nombreux essais à travers le monde, qui ont montré une immunogénicité



Fig. 4.19 Affiche de santé publique pour la promotion de la vaccination des enfants de moins d'un an contre l'hépatite B en Gambie.



Fig. 4.20 Vaccination de nourrissons contre l'hépatite B en Gambie

de l'ordre de 90 à 95 %. Malgré une diminution rapide des taux d'anticorps après l'immunisation, la protection chez les individus répondant au vaccin est pratiquement universelle. La protection à long terme contre l'infection aiguë et chronique a été démontrée dans différentes situations et grâce à un suivi sur dix ans après la vaccination [3]. L'une des plus grandes études de cohorte en cours a montré que 80 à 90 % de toutes les infections par le VHB et 90 à 95 % des infections chroniques par le VHB pouvaient être évitées grâce à la vaccination [4]. Des taux similaires de l'efficacité du vaccin ont été démontrés dans des études sur d'autres populations.

La prévention du portage chronique du VHB devrait entraîner des réductions importantes des cas de carcinomes hépatocellulaires après plusieurs dizaines d'années, période généralement nécessaire pour qu'une infec-

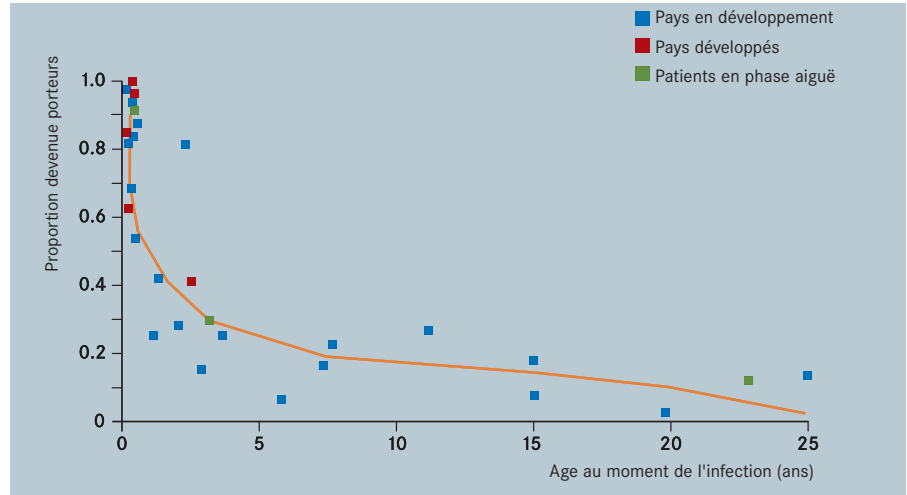


Fig. 4.21 Risque de devenir porteur chronique du VHB selon l'âge au moment de l'infection. Le risque est plus élevé chez les très jeunes enfants^[1]

tion persistante chronique par le VHB évolue vers un CHC [5]. La validation de cette hypothèse est en cours en Gambie (Afrique de l'Ouest) où des individus vaccinés et non vaccinés seront suivis pendant 25 à 35 ans afin de montrer l'efficacité du vaccin dans la prévention des maladies hépatiques chroniques et du CHC au niveau individuel. Taïwan, qui a des taux élevés de portage du VHB et une incidence élevée de CHC, a été l'un des premiers pays à introduire la vaccination de routine en 1984. Une réduction statistiquement significative à l'échelle nationale des cas de CHC chez les enfants a été observée à Taïwan dans la cohorte d'enfants vaccinés âgés de 6 à 14 ans par rapport à la cohorte d'enfants nés avant la mise en place du programme de vaccination [6].

Plus de 80 pays ont maintenant introduit le vaccin contre l'hépatite B dans leur programme de vaccination de routine, avec

des taux de couverture différents (Fig. 4.16). Le vaccin contre l'hépatite B peut maintenant être disponible pour environ la moitié des enfants du monde entier. Cependant, les pays ayant les taux les plus élevés d'infection à VHB sont souvent les pays dont les ressources et l'infrastructure sont trop limitées pour permettre la vaccination. Malgré la réduction du coût du vaccin, l'achat est un obstacle essentiel à la vaccination générale pour les budgets santé limités des pays les plus pauvres. L'OMS et d'autres donateurs et agences à but non lucratif cherchent à développer une stratégie de soutien du vaccin afin de fournir à ces pays dans le besoin, une infrastructure adéquate pour la vaccination qui permettrait d'acheter et de distribuer le vaccin contre l'hépatite B aux enfants.

REFERENCES

1. Edmunds WJ, Medley GF, Nokes DJ, Hall AJ, Whittle HC (1993) The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*, 253: 197-201.
2. Hall AJ, Smith PG (1999) Prevention of hepatocellular cancer: one of the most cost-effective ways to reduce adult mortality? *Br J Cancer*, 81: 1097-1098.
3. Coursaget P, Muñoz N (1999) Vaccination against infectious agents associated with human cancer. In: Newton R, Beral V, Weiss RA eds, *Infection and Human Cancer*, Vol. 33, New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 355-381.
4. Viviani S, Jack A, Hall AJ, Maine N, Mendy M, Montesano R, Whittle HC (1999) Hepatitis B vaccination in infancy in The Gambia: protection against carriage at 9 years of age. *Vaccine*, 17: 2946-2950.
5. Montesano R, Hainaut P, Wild CP (1997) Hepatocellular carcinoma: from gene to public health. *J Natl Cancer Inst*, 89: 1844-1851.
6. Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Shau WY, Chen DS (1997) Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. Taiwan Childhood Hepatoma Study Group. *N Engl J Med*, 336: 1855-1859.

SITES INTERNET

- Aide-mémoire de l'OMS sur la vaccination contre le VHB et le VHC : <http://www.who.int/topics/hepatitis/fr/index.html>
- "National Center for Infectious Diseases" du CDC : www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/index.html

VACCINATION CONTRE LE VIRUS DU PAPILLOME HUMAIN

RESUME

- > L'infection par le virus du papillome humain est courante et provoque des lésions bénignes, ainsi que le cancer du col de l'utérus et d'autres cancers.
- > Les vaccins anti-VPH peuvent être prophylactiques, thérapeutiques, ou une combinaison des deux. Ils peuvent constituer un moyen sûr et efficace de prévention ou de lutte contre la maladie.
- > Les difficultés techniques associées au développement de ces vaccins sont considérables, mais plusieurs essais de phase I, II et III sont en cours.

D'un point de vue de santé publique, il existe des arguments irréfutables qui justifient le développement de vaccins anti-VPH. Au moins 50 % des adultes sexuellement actifs ont déjà été atteints d'une infection à VPH. Ces types de VPH "à faible risque" provoquent des lésions bénignes ou des condylomes acuminés alors que les autres types, "à haut risque" ou "oncogènes", sont la cause principale du cancer du col de l'utérus et sont aussi associés à d'autres cancers de la région ano-génitale, et peut-être à des cancers des voies aéro-digestives supérieures et de la peau (*Les infections chroniques*, p. 56 ; *Les cancers de l'appareil génital féminin*, p. 218). Etant donné que les taux de condylomes acuminés et de cancers de col de l'utérus augmentent tous deux chez les jeunes femmes dans certaines populations, le fardeau que représentent les maladies associées au VPH va probablement augmenter au cours des prochaines décennies. Les lésions associées au VPH peuvent régresser spontanément grâce à l'immunité à médiation cellulaire. Ceci est confirmé par le risque accru d'infection par le VPH et de lésions associées chez les patients immunodéprimés, et le blocage de l'infection à VPH par des anticorps neutralisants *in vivo* et *in vitro*[1]. D'un autre côté, la survie des infections et ré-infections

chroniques par le VPH laisse penser que chez certains individus, l'immunité naturelle n'est pas suffisante pour neutraliser l'infection à VPH. Bien que les mécanismes exacts qui permettent d'échapper à la surveillance immunitaire ne soient pas totalement connus, le développement de vaccins efficaces contre le virus du papillome dans différents modèles animaux [2-4] ont stimulé le développement de vaccins similaires chez l'homme.

Trois grands types de vaccins anti-VPH sont développés : les vaccins prophylactiques, les vaccins thérapeutiques et les vaccins combinés ou chimères, possédant les deux effets.

Vaccins prophylactiques

Les vaccins basés sur l'induction d'anticorps neutralisants dirigés contre les protéines structurales L1 et L2 du VPH sont appelés "prophylactiques". La génération de particules d'aspect viral, qui ne sont pas différents des virions authentiques d'un point de vue morphologique, excepté le fait qu'elles ne possèdent pas le génome viral [5], ont fortement accéléré le développement de ces vaccins (Tableau 4.9). Des particules d'aspect viral (PAV) des VPH 6, 11, 16, 18, 31, 33, 39, 45 et 58 ont été produites dans plusieurs laboratoires. Au moins cinq vaccins anti-VPH à base de PAV ont été développés et sont passés par une évaluation pré-clinique. Des essais

cliniques de phases I et II visant à évaluer l'innocuité, l'immunogénicité, le dosage, le calendrier vaccinal, les voies d'administration et les adjuvants pour ces vaccins sont prévus ou ont déjà commencé. Le vaccin du US National Cancer Institute (NCI) a montré lors d'une étude de phase I chez 58 femmes et 14 hommes, qu'il pouvait induire des titres d'anticorps sériques à peu près 40 fois plus élevés que ceux observés lors d'une infection naturelle [6]. Cependant, certains problèmes de fond doivent être résolus avant que l'utilisation massive des vaccins puisse commencer [7, 8]. Ces problèmes concernent les types de VPH à inclure (le VPH 16 compte pour 50 % des cancers du col de l'utérus et les VPH 18, 31 et 45 pour 30 %), la voie d'administration, la population visée (des nourrissons de préférence) et le coût (Tableau 4.10). Le vaccin idéal contre le VPH devra être polyvalent (c'est-à-dire qu'il devra contenir les PAV des types de VPH les plus couramment associés à un cancer dans une population donnée, Fig. 4.22), peu cher et capable de fournir une protection de longue durée aux nourrissons des deux sexes. En effet, bien que les tumeurs génitales associées au VPH soient beaucoup plus fréquentes chez les femmes que chez les hommes, ces derniers servent de vecteurs du virus. Alors que les problèmes déjà évoqués sont en cours d'être résolus, les essais de phase III destinés à évaluer l'efficacité des

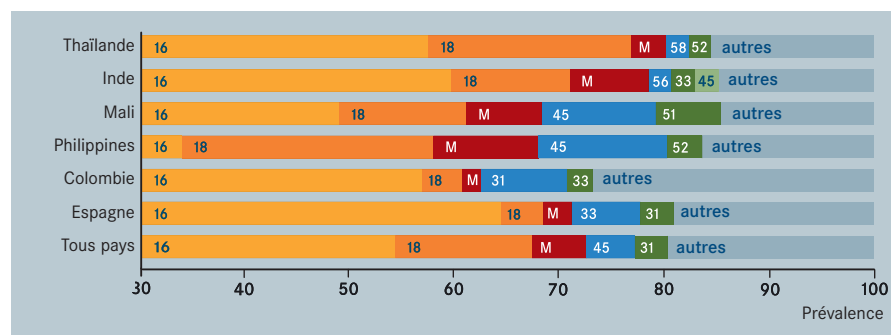


Fig. 4.22 Types de VPH les plus fréquemment détectés dans des biopsies de carcinomes du col utérin, par pays. M = infections multiples par les VPH 16 et/ou 18.

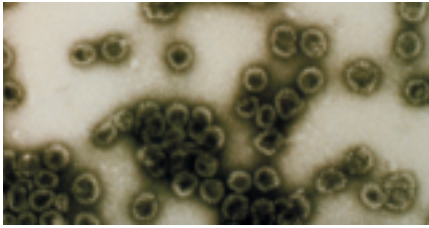


Fig. 4.23 Les protéines qui composent la particule du VPH sont utilisées dans la fabrication d'un vaccin.



Fig. 4.24 Prise de sang d'une personne participant à une étude sur la prévalence du VPH à Ibadan (Nigéria).

vaccins à particules d'aspect viral dans la prévention des infections par le VPH et des néoplasies cervicales intraépithéliales sont prévus. Par exemple, le vaccin du NCI sera utilisé dans un essai de phase III au Costa Rica, dans le cadre d'une vaste étude de cohorte sur l'histoire naturelle du VPH dans la province de Guanacaste.

Vaccins thérapeutiques et combinés

Les vaccins basés sur l'induction de l'immunité cellulaire dirigée contre les cellules exprimant des protéines virales sont appelés "thérapeutiques" et sont destinés à induire une régression des lésions associées au VPH. Les protéines E6 et E7 (*Oncogènes et gènes suppresseurs des tumeurs*, p. 97) sont les cibles naturelles de ces vaccins car elles sont constamment exprimées par les cellules du cancer du col. Etant donné qu'aucune de ces protéines ne se trouve à la surface de la cellule, le mécanisme le plus efficace pour détruire les cellules tumorales est l'utilisation de cellules T cytotoxiques qui reconnaissent des peptides maturés dans la cellule et complexés avec les molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) avec les molécules du CMH de

Organisation (nom du vaccin)	Type de HPV et antigène	Type de vaccin	Situation actuelle
Medimmune SmithKline Beecham (MEDI-501)	VPH-11 L1	PAV	Essais de phase II en cours ; innocuité et réponse immunitaire prouvées dans les essais de phase I
Medimmune SmithKline Beecham (MEDI-503, 504)	VPH-16, 18 L1	PAV	Essais de phase II en cours
Merck, CSL Limited	VPH-16 L1	PAV	Essais de phase II en cours aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et en Australie; les essais de phase III devraient bientôt commencer
National Cancer Institute, NIAID	VPH-16 L1	PAV	Essais de phase II en cours; un essai à grande échelle portant sur l'efficacité à commencé au Costa Rica en 2002
Medigene	VPH16 L1, E7	PAV	Essais de phases I/II

Tableau 4.9 Vaccins prophylactiques anti-VPH en cours de développement dans des essais cliniques. PAV = particules d'aspect viral

classe I. Les vaccins thérapeutiques candidats sont réalisés avec des peptides synthétiques, des protéines recombinantes ou des vecteurs vivants codant pour les protéines du VPH [8]. Plusieurs vaccins visant les oncoprotéines E6 et E7 des VPH 16 et 18 sont maintenant disponibles et sont utilisés dans des essais de phases I et II (Tableau 4.11). Ces essais sont réalisés sur des patientes souffrant de cancers du col de l'utérus avancés ou de lésions génitales précancéreuses. Certains des vaccins sont basés sur les peptides alors que d'autres

sont basés sur un vecteur recombinant de la vaccine exprimant les protéines E6 et E7 des VPH 16 et 18 [9]. Les résultats d'un seul de ces essais ont été totalement publiés [10]. Comme c'est le cas pour les vaccins prophylactiques anti-VPH, de sérieuses difficultés doivent être surmontées pour développer des vaccins thérapeutiques sûrs et efficaces. Ces vaccins doivent être conçus pour les antigènes du CMH des receveurs et doivent générer une réponse antitumorale plus forte que celle produite sans vaccination.

Question	Commentaires
Types de VPH à inclure	Au moins 30 types oncogènes existent, mais le VPH 16 est responsable de 50% des cancers du col de l'utérus et les VPH 18, 31 et 45, de 30%
Voie d'administration	Pulvérisateur oral ou nasal
Population ciblée	De préférence des nourissons, filles et garçons
Coût	Doit être faible, peut-être grâce à l'utilisation de vecteurs bactériens ou de plantes transgéniques

Tableau 4.10 Questions qui se posent lors du développement de vaccins VPH prophylactiques.

Vaccin	Lieu de l'essai	Nombre de patients	Pathologie des patients
Vaccin recombinante Protéines E6 et E7 des VPH 16 et 18 (Cantab Pharmaceuticals, Royaume-Uni)	Royaume-Uni (Université du Pays de Galles)	8	Cancer avancé du col de l'utérus
	Royaume-Uni (Université du Pays de Galles)	10	Lésions CIN III
	Etats-Unis (NCI)	14	Cancer avancé du col de l'utérus
	Royaume-Uni, Pays-Bas, Belgique, Allemagne et Suède	18	Cancer invasif précoce du col de l'utérus
VPH 6 - Protéines de fusion L2 E7 (Cantab Pharmaceuticals, Royaume-Uni)	Royaume-Uni (Londres)	36	Condylome acuminé
VPH 16 - Protéine E7	Australie (Queensland)	5	Cancer avancé du col de l'utérus
VPH 16 - Protéine E7	Pays-Bas (Université de Leyde)	15	Cancer avancé du col de l'utérus
VPH 16 - Peptide	Etats-Unis (Norris Cancer Center, Université de Californie du Sud)	45	Lésions CIN III
		15	Lésions VIN
VPH - Peptide E7	Etats-Unis (NCI) (Cytel Co, États Unis)	15	Cancer du col de l'utérus récurrent ou réfractaire

Tableau 4.11 Essais cliniques de phases I-II avec des vaccins thérapeutiques anti-VPH

Les vaccins combinés ou chimères sont destinés à la fois à protéger contre les infections par le VPH et à induire une régression des lésions associées au VPH [8]. La première approche considérée a été le développement d'un vaccin à base de particules virales composées des protéines L1 ou L1-L2 capable d'induire une réponse de lymphocytes T cytotoxiques. Une autre approche est la production de particules d'aspect viral chimères contenant à la fois des protéines L1 ou L1-L2 et E6 ou E7 [9]. Ces vaccins doivent

induire une réponse immunitaire protectrice induite par les protéines L1 ou L2 et une réponse des lymphocytes T cytotoxiques induite par les protéines E6 ou E7. Il reste encore beaucoup de problèmes techniques et pratiques à régler avant que des vaccins anti-VPH sûrs, efficaces et peu chers soient produits pour une utilisation de masse dans la population générale. Bien que ces problèmes semblent être plus importants pour les vaccins thérapeutiques, la production de ces vaccins est maintenant entrée en phase

industrielle. Les leçons tirées de l'introduction lente du vaccin contre l'hépatite B dans les programmes de vaccination de routine devraient aider à réduire le délai entre la disponibilité d'un vaccin anti-VPH approprié et le début de son utilisation en routine. Il est toutefois peu probable que ceci soit fait dans les 15 à 20 prochaines années. En attendant, les efforts faits pour mettre en place ou améliorer les programmes existants de dépistage du cancer du col devront être poursuivis (*Dépistage du cancer du col de l'utérus*, p. 169).

REFERENCES

- IARC (1995) *Human Papillomaviruses (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 64)*, Lyon, IARC Press.
- Kirnbauer R, Chandrachud L M, O'Neil B W, Wagner E R, Grindlay G J, Armstrong A, McGarvie G M, Schiller J T, Lowy D R, Campo M S (1996) Virus-like particles of bovine papillomavirus type 4 in prophylactic and therapeutic immunization. *Virology*, 219: 37-44.
- Suzich J A, Ghi S J, Palmer-Hill F (1995) Systemic immunization with papillomavirus L1 protein completely prevents the development of viral mucosal papillomavirus. *Proc Natl Acad Sci*, 92: 11553-11557.
- Jansen K U, Rosolowsky M, Schultz L D, Markus H Z, Cook J C, Donnelly J J, Martinez D, Ellis R W, Shaw A R (1995) Vaccination with yeast-expressed cottontail rabbit papillomavirus (CRPV) virus-like particles protects rabbits from CRPV-induced papilloma formation. *Vaccine*, 13: 1509-1514.
- Schiller J T, Roden R B (1995) Papillomavirus-like particles. *Papillomavirus Rep*, 6: 121-128.
- Harro CD, Pang YY, Roden RB, Hildesheim A, Wang Z, Reynolds MJ, Mast TC, Robinson R, Murphy BR, Karron RA, Dillner J, Schiller JT, Lowy DR (2001) Safety and immunogenicity trial in adult volunteers of a human papillomavirus 16 L1 virus-like particle vaccine. *J Natl Cancer Inst*, 93: 284-292.
- Bosch F X, Manos M M, Muñoz N, Sherman M, Jansen A M, Peto J, Schiffman M H, Moreno V, Kurman R, Shah K V (1995) Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: a worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group. *J Natl Cancer Inst*, 87: 796-802.
- Coursaget P, Muñoz N (1999) Vaccination against infectious agents associated with human cancer. In: Newton R, Beral V, Weiss RA eds, *Infection and Human Cancer*, Vol. 33, New York, Cold Spring Harbor Laboratory Press, 355-381.
- McNeil C (1997) HPV vaccine treatment trials proliferate, diversify. *J Natl Cancer Inst*, 89: 280-281.
- Borysiewicz L K, Fiander A, Nimako M, Man S, Wilkinson G W, Westmoreland D, Evans A S, Adams M, Stacey S N, Boursnell M E, Rutherford E, Hickling J K, Inglis S C (1996) A recombinant vaccinia virus encoding human papillomavirus types 16 and 18, E6 and E7 proteins as immunotherapy for cervical cancer. *Lancet*, 347: 1523-1527.

SITE INTERNET

Vaccins, immunisation et agents biologiques (OMS) :
<http://www.who.int/vaccines/en/hpvrd.shtml>

CHIMIOPREVENTION

RESUME

- > La chimioprévention se définit comme la réduction du risque de cancer grâce à l'utilisation de médicaments ou de micronutriments.
- > Le tamoxifène, utilisé dans le traitement du cancer du sein, réduit le risque de développement d'un second cancer dans l'autre sein.
- > Un risque plus faible de cancer du côlon a été observé après l'utilisation régulière d'aspirine et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens qui réduisent le risque de récurrence des adénomes.
- > Les essais visant à établir l'activité chimiopréventive des micronutriments (comme les caroténoïdes et les rétinolides) chez les personnes à haut risque n'ont pas été concluants.

Le but de la chimioprévention est de prévenir ou d'inverser le processus de cancérogenèse, ou de favoriser le retour des cellules ou des tissus anormaux à la normale, sans ou avec très peu d'effets secondaires. Les mécanismes concernés varient et, dans beaucoup de cas, ils n'ont pas encore été déterminés. Bien que le processus de cancérogenèse soit souvent défini comme étant dépendant de la mutation, des changements épigénétiques sont également impliqués. Ces changements peuvent se produire au cours des 20 années (ou plus) de la période de latence précédant l'invasion et la formation de métastases (*Cancérogenèse multi-étapes*, p. 84) et servent de base à l'activité chimiopréventive d'un certain nombre d'agents. La chimioprévention peut avoir un énorme potentiel dans la lutte contre le cancer.

Importance des agents chimiopréventifs

Beaucoup d'études ont montré un risque de cancer plus faible chez les personnes qui consomment plus de légumes et de fruits que chez les personnes qui en consomment moins ou pas du tout (*Alimentation et*

nutrition, p. 62). Bien que les résultats d'essais d'intervention sur l'augmentation des fibres, des fruits et des légumes dans le régime alimentaire destinée à réduire la formation de polypes au niveau du côlon aient été négatifs jusqu'à présent, il existe des preuves considérables, provenant notamment d'études expérimentales, que certains éléments chimiques présents à de faibles doses dans le régime alimentaire jouent un rôle important dans la protection contre le cancer. Ce sont par exemple l'acide folique, le curcuma, la génystéine, le sélénium et les catéchines du thé. Les micronutriments (nutriments présents dans l'organisme à des concentrations inférieures à 0,005 % du poids du corps) qui semblent protéger du cancer comprennent le β -carotène, l' α -tocophérol et l'acide ascorbique. L'activité préventive des légumes et des fruits est en partie attribuée aux micronutriments. Cependant, il reste à confirmer (grâce à des essais) que la prise de ces agents sous forme de gélules de vitamines ou de compléments ali-

mentaires prévient le cancer chez l'homme. Ainsi, même si les preuves suggèrent qu'une modification du régime alimentaire peut réduire le risque de cancer, le même effet ne peut pas encore être obtenu avec la prise de composés naturels ou synthétiques faciles à prendre et préemballés.

Les agents chimiopréventifs supposés comprennent les médicaments et les agents ayant une activité hormonale. Il existe des indications probantes de ce que le tamoxifène réduit le risque de



Fig. 4.25 Le but de la chimioprévention est de prévenir les cancers par la prise de composés naturels ou synthétiques faciles à prendre et préemballés, généralement sous forme de comprimés.

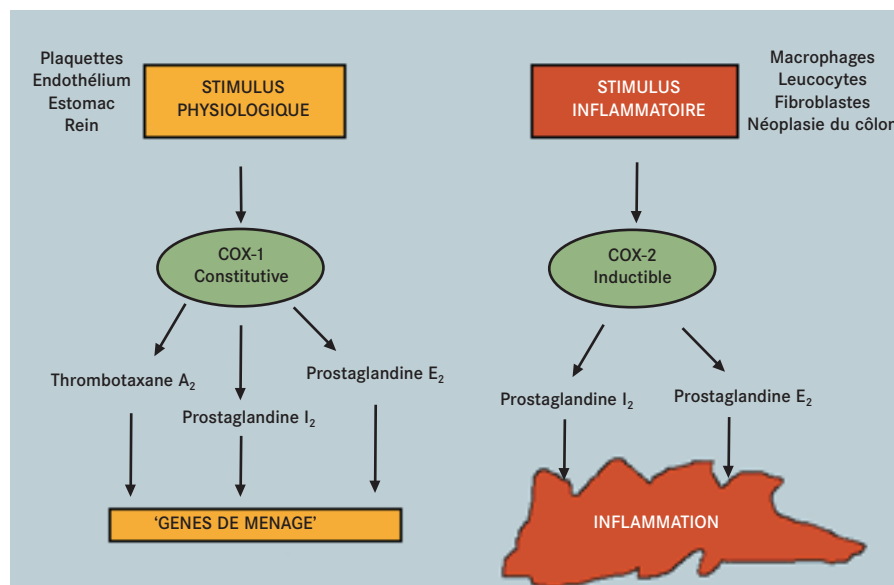


Fig. 4.26 Cyclooxygénases COX-1 et COX-2 : COX-1 est exprimée de façon constitutive et régule l'homéostasie de différents tissus, dont la génération de prostaglandines cytoprotectrices. Les stimuli inflammatoires induisent COX-2, qui est aussi fortement exprimée dans la néoplasie colorectale en l'absence de stimulation.

cancer controlatéral chez une femme ayant déjà eu un cancer du sein. Des études d'observation ont montré un risque modérément réduit de cancer colorectal chez les personnes prenant régulièrement de l'aspirine, et des signes d'une réduction encore plus importante du risque lors d'une utilisation prolongée d'aspirine. D'autres médicaments (anti-inflammatoires non stéroïdiens) semblent avoir un effet similaire, auquel seraient sensibles des cancers autres que le cancer de l'intestin. Le CIRC a lancé en 1997 une série d'ouvrages, les *Handbooks of Cancer Prevention*, en examinant l'activité préventive des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur les cancers [1]. D'autres volumes ont paru ensuite, sur les caroténoïdes [2], la vitamine A [3], les rétinoïdes [4] et l'utilisation d'écrans solaires [5], le dernier portant sur les substances qui réduisent l'exposition à un agent cancérigène (en l'occurrence, la lumière du soleil).

Mécanismes concernés

L'utilisation idoine d'un agent chimio-préventif dépend de la compréhension de son mécanisme d'action à tous les niveaux, chez l'animal et chez l'homme. Sans cette connaissance, la sélection des agents préventifs repose sur l'intuition ou la chance. La tendance dans le domaine de la chimioprévention a donc été de développer de nouveaux agents basés sur des mécanismes d'action connus.

Inhibition de la COX-2

L'un des aspects du développement tumoral est la production d'acide arachidonique et sa métabolisation en éicosanoïdes, y compris en prostaglandines. Une réduction des cyclo-oxygénases (COX-1 et COX-2) grâce à des moyens pharmacologiques, peut conduire à une réduction de l'incidence des cancers car les cyclo-oxygénases activent la formation des prostaglandines qui ont

elles-mêmes de multiples effets favorisant la cancérogenèse [7] (Fig. 4.26). Un certain nombre d'inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines sont efficaces pour contrer la tumorigénèse. Des composés comme les stéroïdes anti-inflammatoires (c'est-à-dire les glucocorticoïdes) sont des inhibiteurs puissants de la cancérogenèse expérimentale de la peau [8]. Ce sont aussi des inhibiteurs efficaces de la phospholipase A₂, ce qui peut expliquer leur capacité à réduire la quantité d'acide arachidonique disponible pour la métabolisation en prostaglandines pro-inflammatoires.

L'aspirine et les médicaments similaires peuvent inhiber la tumorigénèse colorectale et font partie des rares agents indiqués comme étant utiles dans la chimioprévention des néoplasies [1]. La voie de la cyclo-oxygénase est la cible principale pour la prévention par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, princi-

Agent	Hommes	Animaux
Anti-inflammatoires non stéroïdiens Aspirine Sulindac Piroxicam Indométhacine	Limitées Limitées Insuffisantes Insuffisantes	Suffisantes Suffisantes Suffisantes Suffisantes
Caroténoïdes β-Carotène (compléments fortement dosés) β-Carotène (niveaux habituels du régime alimentaire) Canthaxanthine α-Carotène Lycopène Lutéine Fucoxanthine	Pas d'activité Insuffisantes Insuffisantes Insuffisantes Insuffisantes Insuffisantes Insuffisantes	Suffisantes Suffisantes Suffisantes Limitées Limitées Limitées Limitées
Rétinoïdes Acide rétinoïque <i>tout-trans</i> Acide 13- <i>cis</i> rétinoïque Acide 9- <i>cis</i> rétinoïque Fenrétinide (4-HPR) Etrétinate Acitrétine N-Ethylrétinamide Targretine LGD 1550 Vitamine A préformée	Insuffisantes Limitées Insuffisantes Insuffisantes Insuffisantes Insuffisantes Insuffisantes Insuffisantes Insuffisantes Insuffisantes Pas d'activité	Insuffisantes Limitées Limitées Suffisantes Limitées Insuffisantes Pas d'activité Insuffisantes Insuffisantes Limitées
Ecrans solaires	Limitées (carcinome spinocellulaire) Insuffisantes (carcinome basocellulaire) Insuffisantes (mélanome malin)	Suffisantes - -

Tableau 4.12 Indications d'une activité préventive contre le cancer: évaluations provenant de la série *IARC Handbooks of Cancer Prevention* du CIRC.

palement parce que la COX-2 joue un rôle dans l'inflammation ainsi que dans l'apoptose et l'angiogenèse. Du point de vue de la chimioprévention, les résultats récents indiquant que la surexpression du gène de la COX-2, une enzyme clé dans la formation des prostaglandines à partir d'acide arachidonique, est un événement précoce et central dans la cancérogenèse du côlon, fournit une cible importante pour le développement des agents chimiopréventifs [9]. La surexpression de la COX-2 dans les cellules épithéliales inhibe l'apoptose et augmente l'invasion des cellules tumorales [10]. Le traitement des cellules tumorales du côlon par des anti-inflammatoires non stéroïdiens entraîne une augmentation très importante de la concentration en acide arachidonique qui, en retour, stimule la conversion de la sphingomyéline en céramide, un médiateur connu de l'apoptose. L'activité des anti-inflammatoires non stéroïdiens dans l'inhibition de la croissance tumorale peut également être liée au fait qu'ils induisent les lipoxgénases [11].

De nouveaux agents pharmacologiques, comme le célécoxib, ont récemment été développés et sont destinés à inhiber l'activité enzymatique de la COX-2, sans pour autant affecter la forme constitutive de l'enzyme, COX-1. Il a été montré que le célécoxib prévenait la cancérogenèse du côlon dans un modèle de rongeur. En 2000, le célécoxib a été approuvé par la FDA comme complément dans les soins standard aux patients souffrant de polyposé adénomateuse familiale, chez qui les défauts du gène *APC* entraînent automatiquement le développement d'un cancer colorectal. Le célécoxib est maintenant à l'essai dans des essais cliniques sur des cohortes de patients à haut risque de cancers autres que le cancer colorectal.

Modulation des récepteurs œstrogéniques

Des essais cliniques ont définitivement prouvé que le tamoxifène prévenait le risque de cancer dans l'autre sein chez les femmes ayant déjà eu un cancer du sein [12], bien qu'un effet positif sur la survie reste encore à démontrer. Des essais approfondis sont en cours afin de déterminer si un effet préventif peut également



Fig. 4.27 Les Grecs anciens mâchaient de l'écorce de saule pour soulager la douleur et la fièvre, mais ce n'est qu'au siècle dernier que le principe actif de l'écorce de saule, la salicine, a été isolé et produit à des fins commerciales sous forme d'aspirine. Des études d'observation ont montré qu'une utilisation régulière d'aspirine réduisait le risque de cancer du côlon et du rectum.

être obtenu chez les femmes n'ayant jamais eu de cancer du sein. Bien que le tamoxifène et ses dérivés ne soient utilisés en clinique que depuis peu, ils étaient déjà synthétisés il y a plus de 20 ans, bien avant que les récepteurs œstrogéniques ne soient clonés. Le mécanisme d'action de ces médicaments est maintenant compris grâce aux récepteurs. La démonstration de la présence du récepteur œstrogénique- β , contrairement au récepteur œstrogénique- α , dans la prostate, le côlon et les ovaires, laisse penser qu'il peut être utile de développer des analogues œstrogéniques qui se lieront de manière sélective à cette isoforme du récepteur.

Récepteurs des rétinoïdes

Les composés liés à la vitamine A (acide rétinoïque et substances similaires appelées "rétinoïdes") ont d'abord été mis en avant pour leur rôle dans la modulation de la différenciation dans beaucoup de systèmes expérimentaux [13]. Les rétinoïdes qui se lient de manière sélective aux trois récepteurs X des rétinoïdes

(RXR), alors qu'ils ne se lient pas aux récepteurs de l'acide rétinoïque (RAR), représentent une classe spécifique d'agents chimiopréventifs. Les récepteurs X des rétinoïdes sont particulièrement importants dans la superfamille des récepteurs nucléaires en raison de leur capacité à hétérodimériser avec beaucoup d'autres membres de cette famille, y compris les récepteurs de l'acide rétinoïque, le récepteur de la vitamine D, le récepteur de la thyroïde, ainsi qu'avec des récepteurs "orphelins" récemment découverts, comme le récepteur- γ activé par les proliférateurs de peroxysomes.

Etudes d'épidémiologie analytique

Depuis 1970, le rôle des fibres alimentaires dans le cancer colorectal a été étudié dans de nombreuses études cas-témoins, avec des résultats assez cohérents suggérant une diminution du risque liée à une consommation plus importante. Une méta-analyse de ces études a montré à la fois une association inversée et un lien dose-effet [14]. Les

résultats des études de cohorte ont été beaucoup moins convaincants. Dans une étude prospective récente portant sur 90 000 infirmières suivies pendant plus de 16 ans, un cancer colorectal s'est développé chez 787 d'entre elles, et ni les fibres alimentaires totales, ni les fibres alimentaires provenant de légumes, de fruits et de céréales séparément n'ont été associées

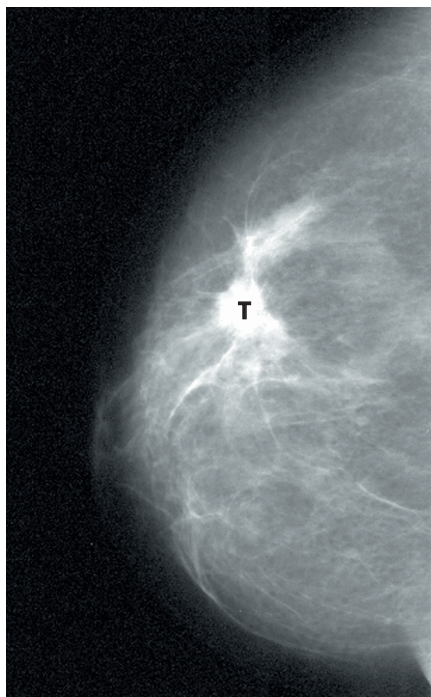


Fig. 4.28 Mammographie montrant l'emplacement d'une tumeur (T). Le traitement d'un cancer du sein invasif par tamoxifène réduit le risque de développer une seconde tumeur dans l'autre sein.

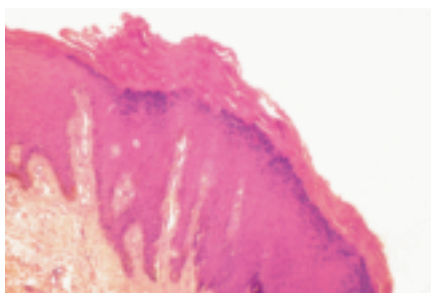


Fig. 4.29 Histopathologie d'une leucoplasie buccale testée dans des essais de chimioprévention du cancer par des rétinoïdes (Encadré : *Lésions précurseurs dans les essais de chimioprévention*, p 87).

au risque d'adénomes distaux du côlon et du rectum. En fait, une plus grande consommation de fibres était même associée à une légère augmentation du risque [15]. Les études cas-témoins et de cohorte ont toutes eu tendance à démontrer un risque réduit de cancer colorectal après une utilisation prolongée d'aspirine [16]. Des 15 études qui se sont spécifiquement penchées sur l'association entre une utilisation régulière d'aspirine et/ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens et le cancer colorectal, neuf études cas-témoins et cinq des six études de cohorte ont enregistré un risque plus faible de cancer colorectal ; une étude de cohorte a montré un risque accru de cancer colorectal chez les utilisateurs d'anti-inflammatoires non stéroïdiens [1]. Comme les études épidémiologiques d'observation peuvent être biaisées, la chimioprévention par l'aspirine et d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens ne devra être considérée comme établie qu'en présence de résultats appropriés provenant d'un essai randomisé.

Essais d'intervention chez l'homme

Les concentrations sériques de β -carotène ou la prise alimentaire de β -carotène par rapport au risque de cancer ont été évaluées dans des études épidémiologiques d'observation [17]. Les résultats de ces études laissent penser que le β -carotène a des effets préventifs contre les cancers du poumon, de la bouche et du pharynx. Trois essais d'intervention ont été lancés dans les années 80 afin de confirmer cette interprétation. L'enthousiasme suscité par l'utilisation du β -carotène en chimioprévention a été passablement refroidi après les résultats de ces essais. Dans les deux plus grands essais, l'utilisation de β -carotène a fortement augmenté le risque de cancer du poumon chez les fumeurs et/ou les travailleurs exposés à l'amiante entre trois et six ans après le début des essais. Le troisième essai, mené aux Etats-Unis sur des médecins principalement non fumeurs, n'a montré aucun risque accru de cancer du poumon [18]. Dans l'un des essais, l'ajout d' α -tocophérol n'avait pas d'effet sur l'apparition de cancer du poumon [19]. Une réduction de 32 % de l'incidence du

cancer de la prostate et de 41 % des décès dus à ce cancer ont été notées parmi les fumeurs prenant une dose journalière d' α -tocophérol (vitamine E) définie de manière aléatoire dans l'ATBC (Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene cancer prevention study). Il y avait cependant une baisse de 50 % dans l'apparition d'hémorragie cérébrale chez ces hommes prenant de la vitamine E [19]. Ainsi, avant que l'utilisation de la vitamine E puisse être recommandée pour la prévention du cancer de la prostate, un autre essai devra être mené dans un cadre indépendant, en tenant particulièrement compte des effets secondaires possibles. La chimioprévention du cancer de la prostate est par ailleurs en cours d'évaluation active. Plusieurs essais randomisés en cours comparent les effets du sélénium, des protéines de soja, du finastéride et d'autres agents. Aucun de ces essais n'a pour l'instant apporté des preuves sûres de l'efficacité d'un agent particulier. On espère toutefois que les compléments alimentaires limiteront la progression de l'hyperplasie latente et omniprésente de la prostate chez les hommes âgés vers une maladie agressive et maligne.

Plusieurs combinaisons de vitamines et de sel ont été testées lors d'un vaste essai en Chine et l'une de ces combinaisons (β -carotène, vitamines et sélénium) a entraîné une baisse de 13 % de la mortalité totale due aux cancers, une baisse importante de 21 % de la mortalité due au cancer de l'estomac, mais n'a pas entraîné de réduction significative du cancer de l'œsophage qui était la cible principale de l'étude. Un récent essai clinique sur des hommes ayant des antécédents de cancer de la peau type non-mélanome a montré que l'incidence du cancer de la prostate était de 63 % plus faible parmi ceux recevant du sélénium par rapport à ceux recevant un placebo [20].

Avenir des essais de chimioprévention

L'un des problèmes de premier ordre pour les recherches sur le régime alimentaire et le cancer est de savoir dans quelle mesure les résultats plutôt décevants des essais sur la chimioprévention du cancer et les antioxydants (à l'exception peut-être

de ceux sur le sélénium) contredisent les résultats obtenus lors d'études épidémiologiques d'observation sur les mêmes composés et sur les fruits et légumes. Il existe au moins deux différences importantes entre ces essais cliniques et des études portant sur le régime alimentaire. La première est la dose : des doses de β -carotène (15 à 25 mg par jour) entraînant des concentrations dans le sang 10 à 20 fois supérieures à celles pouvant être obtenues après une consommation très importante de fruits et légumes, ont été utilisées lors des essais cliniques. La seconde est que les essais cliniques étudient généralement un ou deux composés en même temps, à hautes doses, alors que les fruits et les légumes représentent un

mélange complexe de centaines de composés naturels.

Il est important qu'un essai randomisé, en double aveugle, et avec témoin placebo soit utilisé pour évaluer les actions préventives. Il existe de nombreux exemples qui montrent que certains agents chimiopréventifs ont un effet bénéfique dans des études d'observation, mais ne font pas leurs preuves lors d'essais randomisés. Pour ce qui est des recherches futures dans ce domaine, les résultats contradictoires des essais cliniques incitent à une meilleure exploitation des études d'observation combinant des données alimentaires et des marqueurs biologiques du régime alimentaire soient beaucoup mieux exploitées, afin d'identifier les combi-

naisons de nutriments potentiellement associées à la prévention des cancers, et qui pourraient être candidates pour des expérimentations sur des animaux de laboratoire et, finalement, pour des essais de chimioprévention chez l'homme. Il faut également mieux connaître les concentrations d'agents chimiopréventifs et de leurs métabolites qui préviennent le cancer chez les rongeurs et comment ces concentrations se rapportent à celles pouvant être obtenues dans les tissus humains cibles. Enfin, les agents d'intervention sélectionnés devront être testés dans des essais cliniques pilotes avant d'être inclus dans des essais randomisés à grande échelle portant sur l'efficacité.

REFERENCES

1. IARC (1997) *Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 1)*, Lyon, IARCPress.
2. IARC (1998) *Carotenoids (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 2)*, Lyon, IARCPress.
3. IARC (1998) *Vitamin A (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 3)*, Lyon, IARCPress.
4. IARC (1999) *Retinoids (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 4)*, Lyon, IARCPress.
5. IARC (2001) *Sunscreens (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 5)*, Lyon, IARCPress.
6. IARC (2002) *Weight Control and Physical Activity (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 6)*, Lyon, IARCPress.
7. Taketo MM (1998) Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (Part I). *J Natl Cancer Inst*, 90: 1529-1536.
8. DiGiovanni J (1992) Multistage carcinogenesis in mouse skin. *Pharmacol Ther*, 54: 63-128.
9. Thun MJ, Henley SJ, Patrono C (2002) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as anticancer agents: mechanistic, pharmacologic, and clinical issues. *J Natl Cancer Inst*, 94: 252-266.
10. Gupta RA, DuBois RN (2001) Colorectal cancer prevention and treatment by inhibition of cyclooxygenase-2. *Nature Reviews Cancer*, 1: 11-21.
11. Shureiqi I, Lippman SM (2001) Lipoxygenase modulation to reverse carcinogenesis. *Cancer Res*, 61: 6307-6312.
12. IARC (1996) *Some Pharmaceutical Drugs (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 66)*, Lyon, IARCPress.
13. Hansen LA, Sigman CC, Andreola F, Ross SA, Kelloff GJ, De Luca LM (2000) Retinoids in chemoprevention and differentiation therapy. *Carcinogenesis*, 21: 1271-1279.

14. Howe GR, Benito E, Castelletto R, Cornee J, Estève J, Gallagher RP, Iscovich JM, Deng-ao J, Kaaks R, Kune GA (1992) Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst*, 84: 1887-1896.
15. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Willett WC (1999) Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med*, 340: 169-176.
16. Vainio H, Morgan G, Kleihues P (1997) An international evaluation of the cancer-preventive potential of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6: 749-753.
17. Vainio H, Rautalahti M (1998) An international evaluation of the cancer preventive potential of carotenoids. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 7: 725-728.
18. Hennekens CH, Buring JE, Manson JE, Stampfer M, Rosner B, Cook NR, Belanger C, LaMotte F, Gaziano JM, Ridker PM, Willett W, Peto R (1996) Lack of effect of long-term supplementation with beta carotene on the incidence of malignant neoplasms and cardiovascular disease. *N Engl J Med*, 334: 1145-1149.
19. Heinonen OP, Albanes D, Virtamo J, Taylor PR, Huttunen JK, Hartman AM, Haapakoski J, Malila N, Rautalahti M, Ripatti S, Maenpaa H, Teerenhovi L, Koss L, Virolainen M, Edwards BK (1998) Prostate cancer and supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene: incidence and mortality in a controlled trial. *J Natl Cancer Inst*, 90: 440-446.
20. Clark LC, Dalkin B, Krongrad A, Combs GF, Jr., Turnbull BW, Slate EH, Witherington R, Herlong JH, Janosko E, Carpenter D, Borosso C, Falk S, Rounder J (1998) Decreased incidence of prostate cancer with selenium supplementation: results of a double-blind cancer prevention trial. *Br J Urol*, 81: 730-734.

SITES INTERNET

Le programme "Rapid Access to Preventive Intervention Development (RAPID)" du NCI : <http://www.3.cancer.gov/prevention/rapid/>

Informations sur les médicaments de Medscape (pour une information sur l'aspirine, le β -carotène, le célécoxib, le tamoxifène, la vitamine A) : <http://www.medscape/druginfo>

DEPISTAGE DU CANCER DU SEIN

RESUME

- > L'augmentation épidémique de l'incidence du cancer du sein a conduit à la mise en place d'un dépistage de la population par mammographie.
- > L'analyse de grands essais randomisés a montré que le dépistage par mammographie chez les femmes âgées de 50 à 69 ans pouvait réduire la mortalité due au cancer du sein de 25 à 30 %. Pour les femmes âgées de 40 à 49 ans, l'efficacité du dépistage est beaucoup moins probante.
- > Les bénéfices de la mammographie dans des programmes régionaux ou nationaux de dépistage sont plus faibles. Dans des conditions optimales, avec un taux d'observance élevé, une réduction de 20 % de la mortalité semble possible.
- > Il n'existe que des preuves indirectes que le dépistage par examen clinique des seins réduit le nombre de décès dus à ce cancer.

Le cancer du sein est le cancer le plus courant chez les femmes dans le monde entier, et dans certaines régions, comme l'Europe et l'Australie, il est toujours la première cause de décès par cancer chez la femme. Jusqu'à maintenant, il y a eu peu de changements au niveau des taux de mortalité malgré l'amélioration constante du pronostic observée ces dernières années.

Le cancer du sein se caractérise par une dissémination systémique précoce. C'est pourquoi la découverte des symptômes et le diagnostic ultérieur interviennent souvent lorsque la maladie est à un stade avancé et métastatique. La mammographie (radiographie des seins) permet de détecter un cancer infraclinique, c'est-à-dire de détecter la tumeur avant qu'elle ne soit palpable, ou avant qu'elle ne provoque des symptômes. Les tumeurs détectées et traitées à un stade précoce ont plus de chances d'être associées à un meilleur taux de survie que celles détec-

tées après l'apparition de symptômes. Un diagnostic précoce peut permettre une chirurgie mammaire conservatrice (cancer de stade I), réduire le besoin de traitement adjuvant ou diminuer les complications liées au traitement intensif et aux récives [1]. Les programmes de dépistage de la population par mammographie ont été lancés dans ce contexte.

Impact du dépistage

Depuis les années 70, l'incidence du cancer du sein n'a pas cessé d'augmenter. Un changement moyen de moins de 0,5 % par an entre 1975 et 1990 a été observé dans seulement 4 des 70 populations évaluées dans le monde [2, 3]. Des augmentations importantes de l'ordre de 3,5 % par an ont été observées dans certains pays asiatiques (comme le Japon, Singapour), chez la population asiatique émigrant aux Etats-Unis (Japonais, Chinois et Philippins) et en Europe du Sud (Espagne) (Fig. 4.31). Dans certains pays développés (comme l'Angleterre et le Pays de Galles, la Finlande, le Danemark, les Pays-Bas et les Etats-Unis), le changement net dans la vitesse de croissance peut être lié à la mise en place des dépistages

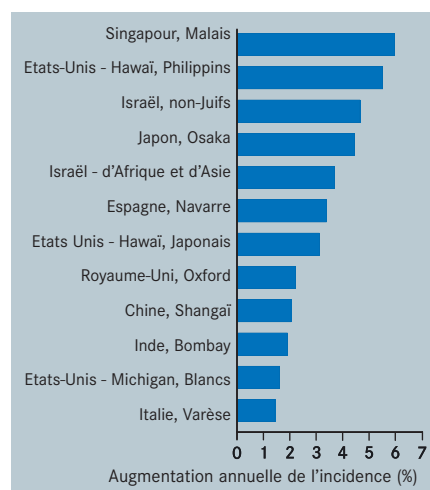


Fig. 4.31 Populations pour lesquelles les augmentations de l'incidence du cancer du sein ont été les plus importantes entre 1975 et 1990.



Fig. 4.30 La mammographie, examen des seins aux rayons X, est utilisée pour dépister le cancer du sein.

©GE Medical Systems

de masse qui ont eu lieu à différents moments dans différents pays, par exemple au début des années 80 aux Etats-Unis, en 1987 et 1988 en Angleterre et au Pays de Galles ou au début des années 90 aux Pays-Bas. L'augmentation est en partie attribuable à une fertilité réduite et à un changement des habitudes alimentaires. La mammographie reste cependant le déterminant principal de ces augmentations relativement récentes comme le montrent les tendances de l'incidence des cancers *in situ* [4, 5].

Dans tous les pays, la mortalité n'a pas constamment suivi les tendances de l'incidence. En fait, dans certains pays développés, les taux sont restés plutôt stables, même lorsque l'incidence augmentait. Aucun déclin global net de la mortalité n'avait été observé nulle part avant la fin des années 80, lorsqu'un léger revirement à la baisse est apparu en Europe, en Amérique du Nord et en Australie. De tels changements avant l'ère de la mammographie peuvent être attribués à la progression vers un diagnostic précoce qui a eu lieu dans les années 70, surtout parmi les jeunes générations. Plus récemment, au début des années 90, une chute très importante

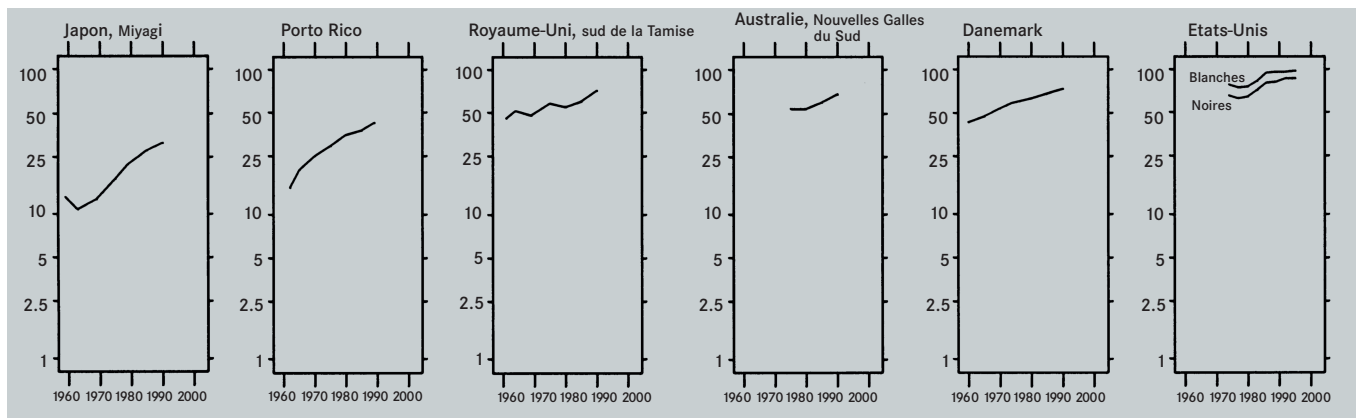


Fig. 4.32 Tendances de l'incidence du cancer du sein. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer* 37, suppl., 8: S4-66.

de la mortalité a été observée au Royaume-Uni et en Amérique du Nord [6, 7]. Cette chute est cependant arrivée trop tôt après la large mise à disposition de la mammographie pour en être la conséquence ; en fait, le succès du traitement adjuvant basé sur la chimiothérapie et le tamoxifène est probablement la cause majeure de cette tendance.

Protocoles de dépistage

Comme c'est le cas actuellement, le dépistage du cancer du sein dans la population repose sur l'examen mammographique, à intervalles définis, de toutes les femmes d'une tranche d'âge spécifique. En 1995, au moins 22 pays avaient mis en place des programmes de dépistage nationaux, infranationaux ou pilotes du cancer du

sein dans la population [8]. La spécification d'une tranche d'âge admissible et "le délai de répétition de l'examen" relèvent de la politique nationale (ou autres autorités compétentes) et varient en conséquence. Dans tous les programmes, les femmes de 50 ans sont dépistées et le délai entre deux dépistages va de un à trois ans. La création de programmes de dépistage dépend de la politique de santé nationale ou autre. Il existe des différences considérables entre les programmes de dépistage selon le statut socio-politique de la population dépistée, les priorités de santé publique et les sources de financement. La mise en place d'un dépistage de la population requiert la mise à disposition de ressources techniques et de personnel qualifié, ainsi qu'une campagne d'information

visant à promouvoir cette action. Ces campagnes peuvent cibler en partie des groupes spécifiques, comme les personnes âgées et/ou les femmes de statut socio-économique faible ou faisant partie de minorités, étant donné que ces groupes sont connus pour avoir recours à la mammographie moins souvent que la population générale [9].

L'évaluation des mammographies individuelles requiert une expertise appropriée et une normalisation de l'assurance-qualité. Deux lectures indépendantes des mammographies sont recommandées mais ne sont pas effectuées dans tous les programmes de dépistage [8, 10]. Il est également essentiel de prévoir des procédures de suivi appropriées dans le cas où les résultats initiaux des mammographies

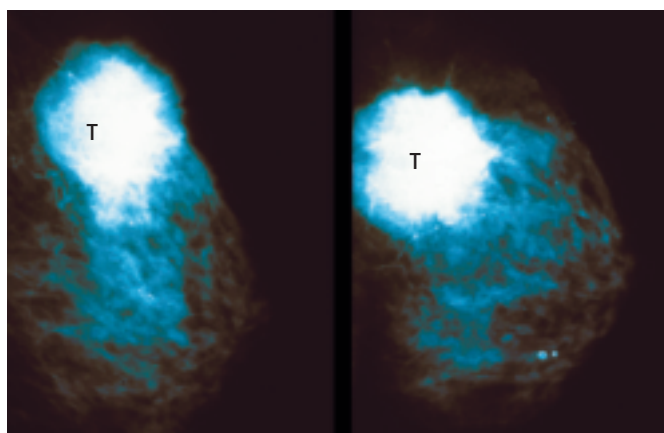


Fig. 4.33 Mammographies (2 vues) d'une patiente présentant un cancer du sein évident. T = tumeur.



Fig. 4.34 L'interprétation des mammographies requiert une compétence et des normes appropriées.

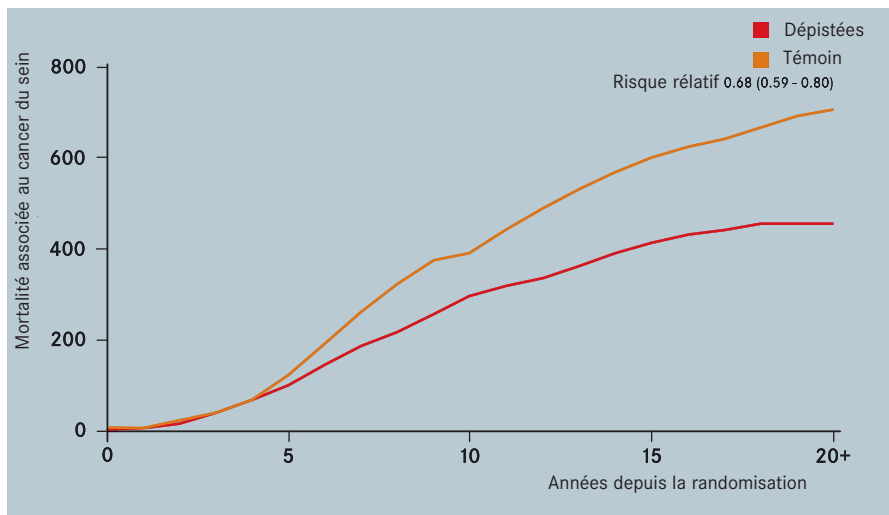


Fig. 4.35 Mortalité cumulée par cancer du sein lors d'un essai de dépistage systématique dans deux comtés suédois. Une réduction de 30 % de la mortalité par cancer du sein a été observée chez les femmes ayant été invitées à se faire dépister, par rapport au groupe témoin.

seraient considérés comme anormaux. Le suivi requiert un contact avec les personnes concernées, des mammographies répétées et plus complètes, un examen clinique, une échographie et éventuellement une biopsie.

Les cancers diagnostiqués après une mammographie négative sont appelés cancers d'intervalle. La densité mammaire lors de la mammographie semble être un facteur de risque majeur pour le cancer d'intervalle, le risque le plus important étant associé à une densité mammaire extrêmement importante [11]. Bien qu'il n'ait pas été prouvé qu'ils soient bénéfiques en termes de réduction de la mortalité due au cancer du sein, l'examen clinique et l'autopalpation peuvent permettre de détecter des cancers d'intervalle et sont



Fig. 4.36 Une mammographie positive nécessite un suivi complet, y compris une biopsie à l'aide d'une aiguille fine.

actuellement évalués dans les pays n'ayant pas les moyens de mettre en place des programmes de dépistage. Le Réseau International de Dépistage du Cancer du Sein sert de base à un effort de collaboration internationale destiné à documenter les différents programmes de dépistage du cancer du sein dans le but de produire des données internationales sur les politiques, l'administration et les résultats des dépistages du cancer du sein dans la population [7].

Evaluation du dépistage

Le dépistage par mammographie a commencé à être largement adopté à la fin des années 80 après la publication des résultats d'essais randomisés. En fait, ces études ont donné des résultats hétérogènes allant d'une absence de réduction de la mortalité [12, 13] à 30 % de décès évités chez les femmes âgées de 50 ans et plus [14]. En revanche, aucune réduction significative de la mortalité n'a été montrée chez les femmes plus jeunes, ce qui a entraîné la mise en place de différentes recommandations et politiques dans un certain nombre de pays [15]. Dans la plupart des pays (comme le Royaume-Uni, les Pays-Bas, Israël), le dépistage est réalisé chez des femmes de 50 ans et plus, alors qu'il est réalisé chez des femmes âgées de 40 à 49 ans dans d'autres pays (comme

les Etats-Unis, l'Australie, la Suède). Plusieurs facteurs pourraient être à l'origine des résultats moins bons chez les femmes plus jeunes, notamment une plus faible sensibilité du test due à une densité plus importante du parenchyme mammaire (entraînant un risque plus élevé de faux positifs et de faux négatifs [16]), et le taux de croissance tumorale plus rapide à cause des niveaux d'œstrogènes circulants chez les femmes en pré-ménopause [17]. Le dépistage à intervalles plus rapprochés (tous les 12 à 18 mois) peut être nécessaire pour obtenir des bénéfices significatifs dans cette tranche d'âge [16]. Plusieurs pays ont mis en place des programmes de dépistage organisés au niveau national ou régional chez les femmes de 50 ans et plus [15]. Ces programmes étaient destinés à réduire la mortalité de 25 % et l'effet devait être visible cinq ans après leur mise en place. Jusqu'à maintenant, et en se basant sur les résultats d'essais randomisés, l'impact des interventions de dépistage chez les populations plus âgées a été moins important que celui attendu, si bien que l'utilité et la justification du financement public ont été remises en question [18, 19]. Le CIRC a récemment conclu que les essais avaient apporté des preuves suffisantes de l'efficacité des dépistages par mammographies chez les femmes âgées de 50 à 69 ans. Une réduction de 25 % de la mortalité due au cancer du sein a été observée chez les femmes invitées à se faire dépister. Etant donné que toutes les femmes invitées ne se sont pas fait dépister, la réduction de la mortalité chez celles ayant accepté de participer aux programmes de dépistage est un peu plus importante puisqu'elle est estimée à 35 %. Chez les femmes âgées de 40 à 49 ans, il n'existe qu'une preuve limitée de la réduction de la mortalité [20]. Quand la mammographie a été mise en place pour la population générale, un certain bénéfice du diagnostic précoce était déjà observé comme un phénomène non prévu ; l'effet du programme de dépistage de la population a ainsi été moins important qu'il aurait dû l'être. La fréquence accrue de carcinomes canaux *in situ* est l'une des conséquences visibles de la mammographie. Si le temps gagné grâce

à la mammographie moderne est beaucoup plus important qu'il y a 20 ans, la mortalité pourra encore être réduite. L'histoire et la biologie naturelle du carci-

nome canalaire *in situ* sont cependant mal connues et le risque de traitement inutile représente actuellement un grave problème [21]. Les programmes de dépistage

organisés devraient donc être maintenus et surveillés jusqu'à ce que toutes leurs conséquences soient clairement définies.

REFERENCES

1. Leitch AM (1999) Breast cancer screening: success amid conflict. *Surg Oncol Clin N Am*, 8: 657-672, vi.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J, eds (1997) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII (IARC Scientific Publications No. 143 and IARC Cancerbase No. 2)*, Lyon, IARCPress.
3. Waterhouse J, Muir C, Shanmugaratnam K, Powell J, Peacham D, Whelan S, eds (1982) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. IV (IARC Scientific Publications No. 42)*, Lyon, IARCPress.
4. Adams-Cameron M, Gilliland FD, Hunt WC, Key CR (1999) Trends in incidence and treatment for ductal carcinoma in situ in Hispanic, American Indian, and non-Hispanic white women in New Mexico, 1973-1994. *Cancer*, 85: 1084-1090.
5. Barchielli A, Paci E, Giorgi D (1999) Recent trends of in situ carcinoma of the breast and mammographic screening in the Florence area, Italy. *Cancer Causes Control*, 10: 313-317.
6. Quinn M, Allen E (1995) Changes in incidence of and mortality from breast cancer in England and Wales since introduction of screening. United Kingdom Association of Cancer Registries. *BMJ*, 311: 1391-1395.
7. Chu KC, Tarone RE, Kessler LG, Ries LA, Hankey BF, Miller BA, Edwards BK (1996) Recent trends in U.S. breast cancer incidence, survival, and mortality rates. *J Natl Cancer Inst*, 88: 1571-1579.
8. Ballard-Barbash R, Klabunde C, Paci E, Broeders M, Coleman EA, Fracheboud J, Bouchard F, Rennert G, Shapiro S (1999) Breast cancer screening in 21 countries: delivery of services, notification of results and outcomes ascertainment. *Eur J Cancer Prev*, 8: 417-426.
9. Whitman GJ (1999) The role of mammography in breast cancer prevention. *Curr Opin Oncol*, 11: 414-418.
10. Monsees BS (2000) The Mammography Quality Standards Act. An overview of the regulations and guidance. *Radiol Clin North Am*, 38: 759-772.
11. Mandelson MT, Oestreicher N, Porter PL, White D, Finder CA, Taplin SH, White E (2000) Breast density as a

predictor of mammographic detection: comparison of interval- and screen-detected cancers. *J Natl Cancer Inst*, 92: 1081-1087.

12. Andersson I, Aspegren K, Janzon L, Landberg T, Lindholm K, Linell F, Ljungberg O, Ranstam J, Sigfusson B (1988) Mammographic screening and mortality from breast cancer: the Malmö mammographic screening trial. *BMJ*, 297: 943-948.

13. Miller AB, Baines CJ, To T, Wall C (1992) Canadian National Breast Screening Study: 1. Breast cancer detection and death rates among women aged 40 to 49 years. *CMAJ*, 147: 1459-1476.

14. Tabar L, Fagerberg G, Duffy SW, Day NE, Gad A, Grontoft O (1992) Update of the Swedish two-county program of mammographic screening for breast cancer. *Radiol Clin North Am*, 30: 187-210.

15. Moss S (1999) Breast cancer, In: Kramer BS, Gohagan JK, Prorok PC, eds, *Cancer Screening: Theory and Practice*, Marcel Dekker.

16. Primic-Zakelj M (1999) Screening mammography for early detection of breast cancer. *Ann Oncol*, 10 Suppl 6: 121-127.

17. Kerlikowske K, Barclay J (1997) Outcomes of modern screening mammography. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 105-111.

18. De Koning HJ (2000) Breast cancer screening: cost-effective in practice? *Eur J Radiol*, 33: 32-37.

19. Olsen O, Gotzsche PC (2001) Cochrane review on screening for breast cancer with mammography. *Lancet*, 358: 1340-1342.

20. IARC (2002) *Breast Cancer Screening (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 7)*, Lyon, IARCPress.

21. Ernster VL, Barclay J (1997) Increases in ductal carcinoma in situ (DCIS) of the breast in relation to mammography: a dilemma. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 151-156.

SITES INTERNET

Information du NCI (Etats-Unis) sur le dépistage de plusieurs cancers, dont le cancer du sein : <http://www.cancer.gov/cancerinfo/screening>

Département de Prévention du Cancer du NCI : <http://www.3cancer.gov/prevention>

Programme de la FDA sur la mammographie : <http://www.fda.gov/cdrh/mammography/mqsa-rev.html>

Ligue contre le cancer : http://www.ligue-cancer.asso.fr/article.php3?id_article=306

Santé Canada : http://www.hc-sc.gc.ca/francais/vsv/aspec_medical/mammographie.html

DEPISTAGE DU CANCER DE LA PROSTATE

RESUME

- > Le dosage du PSA (antigène spécifique de la prostate) est couramment utilisé pour la détection précoce du cancer de la prostate.
- > Des taux élevés de PSA sont fortement, quoique pas toujours, associés à un cancer de la prostate. Des résultats faux positifs peuvent conduire à un traitement inutile.
- > L'évaluation du dépistage par le PSA dans la population laisse penser qu'il permet de réduire la mortalité dans les pays où l'on dispose d'un accès au suivi et à un traitement urologique.

La prévention secondaire du cancer de la prostate est faisable, mais reste controversée, car la capacité à détecter un cancer précoce entraîne inévitablement un excès de traitement pour le patient, avec des coûts importants pour la société, en échange d'une mortalité réduite [1]. Compte-tenu du manque de marqueurs efficaces et appropriés de la maladie et d'un consensus raisonnable sur le traitement ultérieur, il est indispensable de mettre en place un vaste service de conseil auprès des patients, avec toutefois une certaine réserve jusqu'à ce que les résultats des essais randomisés en cours, en Europe et en Amérique du Nord, n'aient été évalués et vérifiés [2].

Base biologique de la prévention secondaire

Le PSA (antigène spécifique de la prostate), une glycoprotéine, est une protéinase responsable de la liquéfaction du sperme. Le dosage du PSA a remplacé la phosphatase acide prostatique comme marqueur sérique privilégié du cancer de la prostate. Le fait que le PSA soit spécifique au tissu prostatique et que peu de maladies de la prostate soient reflétées par un niveau soutenu et élevé de PSA sérique ont fait du PSA le marqueur le plus efficace actuellement disponible pour la détection du cancer de la prostate. Un "seuil sérique" de référence à 4 ng/ml a



Fig. 4.37 Médecin discutant avec un patient : le consentement éclairé est obligatoire pour le dosage du PSA.

été utilisé pour démontrer l'efficacité du PSA comme outil diagnostique [3]. Malheureusement, 25 % des patients chez qui un cancer de la prostate a été diagnostiqué ont des taux de PSA sérique inférieurs à 4 ng/ml. Parmi les hommes ayant un taux de PSA compris entre 4 et 10 ng/ml, 25 % ont un cancer, et parmi ceux ayant des taux de PSA supérieurs à 10 ng/ml, 60 % ont un cancer. Le dosage du PSA doit être associé à un toucher rectal, permettant d'évaluer le volume de la glande, étant donné que le PSA est également libéré dans le flux sanguin des patients souffrant d'hyperplasie bénigne et d'autres maladies de la

prostate. Afin d'améliorer la sensibilité du dosage du PSA, un certain nombre de paramètres peut être pris en compte, la plupart d'entre eux se rapportant à une hyperplasie bénigne et concomitante de la prostate, mais comprenant également des tranches d'âge de référence spécifiques [4], des valeurs habituelles de 40 à 49 ans, < 2,5 ng/ml ; 50 à 59 ans, < 5 ng/ml, etc. Un patient qui souhaiterait connaître son taux de PSA devra être conseillé sur les bénéfices et les risques qui doivent être considérés dans le cadre de la procédure et de son résultat (Tableau 4.13).

D'autres tests de dépistage du cancer de la prostate se concentrent sur les différentes formes moléculaires du PSA, comme le PSA libre, le PSA total, les dosages du complexe PSA-ACT, entre autres. Le rapport PSA libre/PSA total est connu pour différencier un cancer d'une hyperplasie bénigne de la prostate, permettant ainsi aux hommes d'échapper à la perspective de biopsies intrusives, mais toujours avec le risque de laisser échapper un cancer. Pour certaines de ces nouvelles formes de dosages du PSA, les conditions de manipulation des échantillons sanguins précédant l'analyse doivent être rigoureusement surveillées

Avantages	Inconvénients
Le cancer de la prostate est un problème majeur de santé publique	Les tests disponibles peuvent détecter des lésions sans gravité et non néoplasiques
Les tests disponibles comptent parmi les meilleurs outils de dépistage de la médecine	Il n'existe pas de consensus sur un traitement précoce optionnel
Un cancer avancé de la prostate ne peut pas être guéri, alors qu'il peut l'être à un stade précoce	La morbidité due au traitement peut être élevée par rapport au bénéfice
Le diagnostic établi plus tôt et l'allongement de la survie sont évidents dans de nombreuses études utilisant le PSA pour une détection précoce	La réduction de la mortalité grâce au dépistage n'a pas encore été confirmée dans des essais randomisés prospectifs

Tableau 4.13 Résumé des arguments pour et contre le dépistage du cancer de la prostate

Éléments anormaux lors du toucher rectal

Induration d'une partie de la glande

Asymétrie de la glande

Nodule palpable dans la glande

Mobilité réduite due à la fixation de la glande

Tableau 4.14 Caractéristiques de la prostate présentant des anomalies lors d'un toucher rectal.

étant donné que la séparation du sérum doit être effectuée dans les trois heures et que l'analyse doit être déterminé dans les 24 heures. Si ceci s'avère difficile, le sérum peut être congelé et analysé plus tard. L'efficacité de tous ces tests doit être évaluée par rapport aux biopsies de la prostate qui sont positives, étant donné que la véritable prévalence du cancer dans n'importe quelle cohorte reste inconnue (jusqu'à 20 % des cancers peuvent échapper au diagnostic). Les recherches visant à identifier de meilleurs marqueurs doivent se poursuivre, et des études sur la famille des gènes de kallikréine sont d'ailleurs en cours [5]. L'antigène de membrane spécifique de la prostate a été considéré comme offrant un certain potentiel en raison de son expression constante

dans le cancer de la prostate, ouvrant ainsi des possibilités pour son utilisation comme marqueur diagnostique, prédictif et indicateur du stade [6].

Développement de protocoles de dépistage

Le pronostic pour les patients souffrant d'un cancer de la prostate avancé est très différent de celui des patients souffrant de la maladie à un stade localisé. L'introduction des dosages de PSA sérique a nettement changé le schéma diagnostique du cancer de la prostate pour inclure les tumeurs non palpables et non visibles connues sous le nom de tumeurs T1c dans la classification TNM (Encadré : *Classification TNM des tumeurs malignes*, p. 126). En Amérique du Nord, en Europe et dans d'autres pays développés, il est prouvé que de l'utilisation très répandue du toucher rectal, de la détermination du PSA sérique et de la biopsie transrectale échoguidée ultérieure ont permis d'établir le diagnostic de cancer de la prostate beaucoup plus tôt, lors des premiers stades de la maladie. L'un des résultats immédiats du diagnostic plus précoce des cancers asymptomatiques par l'introduction des dosages de PSA a été une augmentation très importante des taux d'incidence enregistrés (Fig. 4.38). Par la suite, les taux d'incidence ont diminué dans certaines populations, comme aux Etats-Unis, probablement parce que la proportion de la population souffrant de tumeurs latentes

qui peuvent être détectées par un dépistage opportuniste avait déjà été dépistée [7].

Le toucher rectal est le moyen le plus simple, le plus sûr et le moins cher pour détecter un cancer de la prostate, à condition que la tumeur se situe dans la glande. Bien qu'un cancer de la prostate à un stade local avancé puisse être évident, seul un tiers des résultats d'examen anormaux et suspects sont en fait confirmés comme cancers (Tableau 4.14). L'échographie transrectale a été introduite comme complément possible du toucher rectal, le cancer de la prostate pouvant être détecté comme une lésion hypoéchogène. Une utilisation plus large de la technique a révélé un niveau de faux positifs comparable à celui du toucher rectal, avec seulement un tiers de tous les cas suspects confirmés comme cancers de la prostate.

Preuve de résultats

Un certain nombre de biais peut compliquer l'évaluation d'un programme de dépistage, et notamment d'un programme de dépistage du cancer de la prostate. Ces biais comprennent les délais de mise en œuvre, l'allongement de la survie comme conséquence de la détection précoce dans l'histoire naturelle de la maladie, et le prélèvement qui favorise la détection de cancers moins graves. Le libre choix des patients et le surdiagnostic de cancers précliniques tendent également à brouiller l'analyse du résultat. Même en l'absence

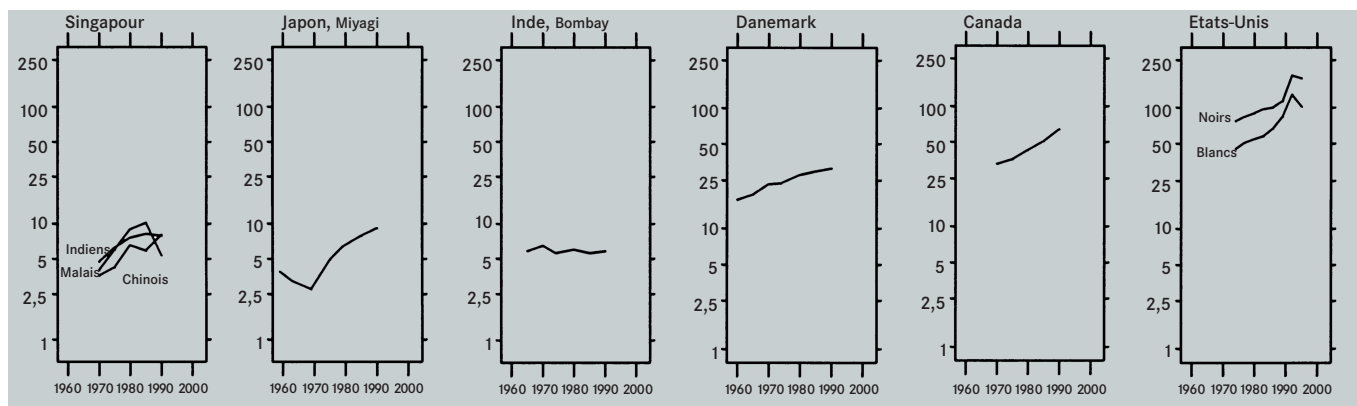


Fig. 4.38 Les tendances de l'incidence du cancer de la prostate montrent une augmentation marquée dans beaucoup de régions du monde, due en grande partie à l'amélioration des méthodes de détection. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer* 37, suppl., 8: S4-66.

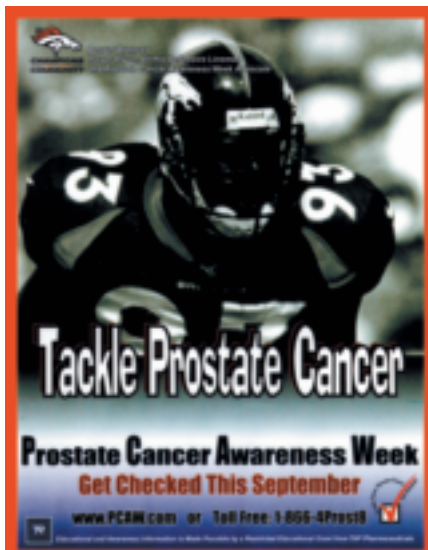


Fig. 4.39 Affiche pour une semaine annuelle de sensibilisation au cancer de la prostate aux États-Unis.

d'essais, des études sans témoin et le grand nombre de spécimens prélevés lors de prostatectomies radicales ont apporté beaucoup d'informations sur le dépistage. Ces données indiquent dans quelle mesure les tests diagnostiques sont effectués, et comment ces tests ont entraîné un changement du moment où le diagnostic est établi, ainsi que des taux de survie plus élevés.

Certaines autorités nationales ont recommandé pour le dépistage du cancer de la

prostate un toucher rectal et des dosages du PSA annuels, en commençant à 50 ans (45 ans pour les patients à haut risque), et chez les hommes qui ont encore une espérance de vie d'au moins 10 ans [8]. Ces recommandations sont généralement intégrées aux programmes de santé destinés aux hommes dans de nombreuses régions du monde. Une diminution légère mais nette de la mortalité par cancer de la prostate a été observée dans les pays où le PSA était couramment utilisé dans le dépistage de différentes cohortes masculines. La diminution de la mortalité est devenue un sujet majeur de discussion. Dans le cadre d'un essai randomisé mené au niveau de la communauté au Québec, on a avancé une réduction de la mortalité de 69 % chez les hommes dépistés, mais une analyse basée sur une méthode plus stricte, intégrant l'intention de traiter, n'a, quant à elle, pas montré de bénéfice [9]. Tout le monde estime que le dépistage précoce du cancer de la prostate offre inévitablement une chance unique de guérison. La notion de "guérison" doit cependant inclure l'évaluation de la qualité de vie du patient. Les complications actuellement inhérentes à la prise en charge du cancer de la prostate comprennent celles associées aux procédures de diagnostic et de traitement, la nette prévalence du surdiagnostic et l'absence de consensus sur le traitement approprié. En

fin de compte, la résolution de bon nombre de ces problèmes ne pourra se faire que sur la base des résultats d'essais randomisés contrôlés. Un essai contrôlé multinational a été mené en Europe sur 180 000 hommes, randomisés entre diagnostic et traitement chez les hommes dépistés, contre le groupe témoin. Aux États-Unis, 74 000 hommes ont été recrutés pour un vaste essai contrôlé sur le dépistage des cancers de la prostate, colorectal et autres. La collaboration entre les chercheurs concernés par ces deux essais a entraîné la création du Groupe international d'évaluation de l'essai sur le dépistage du cancer de la prostate. La force de la planification prospective et du contrôle qualité coordonné fournira une base solide pour les preuves scientifiques requises et permettra de répondre aux questions posées sur la nécessité d'un dépistage massif au sein de la population [10]. Actuellement, malgré plus de dix années d'utilisation du dépistage par dosage du PSA, l'impact du dépistage sur la mortalité par cancer de la prostate reste controversé, bien que certaines indications d'une diminution des taux de mortalité due au cancer de la prostate selon l'âge puissent lui être attribuées, au moins en partie [11].

REFERENCES

1. Denis L, Mettlin C, Carter HB, De Koning HJ, Fourcade R, Fournier G, Hugosson J, Korolitchouk V, Moul J, Stephenson R (2000) Early detection and screening. In: Murphy GP, Khoury, S Partin, A Denis L, eds, *Prostate Cancer*, Paris, SCI, 221-233.
2. Standaert B, Denis L (1997) The European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer: an update. *Cancer*, 80: 1830-1834.
3. Catalona WJ, Smith DS, Ratliff TL, Dodds KM, Coplen DE, Yuan JJ, Petros JA, Andriole GL (1991) Measurement of prostate-specific antigen in serum as a screening test for prostate cancer. *N Engl J Med*, 324: 1156-1161.
4. Morgan TO, Jacobsen SJ, McCarthy WF, Jacobson DJ, McLeod DG, Moul JW (1996) Age-specific reference ranges for prostate-specific antigen in black men. *N Engl J Med*, 335: 304-310.
5. Stephan C, Jung K, Lein M, Sinha P, Schnorr D, Loening SA (2000) Molecular forms of prostate-specific antigen and human kallikrein 2 as promising tools for early diagnosis of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 9: 1133-1147.
6. Chang SS, Gaudin PB, Reuter VE, Heston WD (2000) Prostate-specific membrane antigen: present and future applications. *Urology*, 55: 622-629.
7. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS (2001) Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*, 37 Suppl 8: S4-66.
8. von Eschenbach A, Ho R, Murphy GP, Cunningham M, Lins N (1997) American Cancer Society guidelines for the early detection of prostate cancer: update, June 10, 1997. *Cancer*, 80: 1805-1807.
9. Mettlin C (2000) Screening and early treatment of prostate cancer are accumulating strong evidence and support. *Prostate*, 43: 223-224.
10. The International Prostate Screening Trial Evaluation Group (1999) Rationale for randomised trials of prostate cancer screening. *Eur J Cancer*, 35: 262-271.
11. Cookson MM (2001) Prostate cancer: screening and early detection. *Cancer Control*, 8: 133-140.

SITE INTERNET

Prévenir et détecter le cancer de la prostate (NCI) : http://www3.cancer.gov/prevention/spec_cancer.html#prostate

DEPISTAGE DU CANCER COLORECTAL

RESUME

- > Le test de recherche de sang dans les selles est la méthode de dépistage disponible ayant le meilleur rapport coût-efficacité et d'application la plus étendue, mais sa spécificité et sa sensibilité sont limitées.
- > L'endoscopie est la meilleure méthode pour détecter le cancer colorectal et ses lésions précurseurs, comme les polypes. Cependant, son utilisation dans le dépistage au sein de la population est limitée par son coût et la disponibilité de spécialistes qualifiés.
- > Le dépistage peut être recommandé pour les individus à risque modéré dans les pays développés.

Le cancer colorectal est l'un des rares cancers internes à être sensible à la prévention secondaire, c'est-à-dire à la prévention grâce à la détection de lésions infracliniques. Une faible proportion des cancers colorectaux apparaît chez les personnes ayant des antécédents familiaux de la maladie. L'objectif principal du dépistage est donc de détecter les 90 % des cancers colorectaux qui surviennent de manière sporadique, la plupart chez des personnes de plus de 50 ans. Le précurseur du cancer colorectal avancé est soit un polype adénomateux,

Registre	Nombre de cas (%)			
	Total	0-49 ans	50-69 ans	70-85+ ans
Registre du cancer Osaka, 1987-89	8 051	1 016 (12,6%)	3 849 (47,8%)	3 185 (39,5%)
Registre du cancer, Danemark, 1989	3 222	180 (5,5%)	1 146 (35,5%)	1 896 (58,8%)
Registre du cancer Norvège, 1996	2 910	140 (4,8%)	954 (32,7%)	1 816 (62,4%)

Tableau 4.15 Age au moment du diagnostic du cancer colorectal au Japon et en Scandinavie, pour les deux sexes.

soit des régions néoplasiques plates (Fig. 4.40). Les personnes âgées de 50 à 69 ans, qui représentent 35 % des cas incidents, constituent le principal groupe à cibler dans la prévention des décès prématurés (Tableau 4.15). Les tranches d'âge plus élevées représentent 60 % des cas dans les pays développés, le cancer colorectal étant une préoccupation relativement peu importante dans les pays en voie de développement. Des études de simulation [1] menées aux Etats-Unis suggèrent de faibles variations dans les coûts et les résultats selon les différentes stratégies. Le gain en terme d'espérance de vie par personne dépistée est faible (une à quatre semaines) mais le bénéfice est très important pour les 5 % destinés à développer un cancer.

Test de recherche de sang dans les selles

Le dépistage grâce au test de recherche de sang dans les selles (FOBT ; Faecal Occult Blood Test) est actuellement considéré comme la meilleure stratégie de dépistage en termes de coût et d'efficacité. Le FOBT identifie les personnes à risque, sans toutefois donner un résultat définitif quant au cancer [2, 7]. Les tests à base de résine de gaïac mesurent indirectement les taux d'hémoglobine dans les selles en déterminant l'activité de la peroxydase (Fig. 4.42). Lorsqu'une gouttelette d'eau est ajoutée sur la lame (c'est-à-dire que le test est réhydraté, par opposition à un test non hydraté), on s'est aperçu que le test était plus sensible, même si les faux positifs étaient plus nombreux. Un résultat faux positif au test de résine de gaïac se produit après l'ingestion d'hémoglobine alimen-

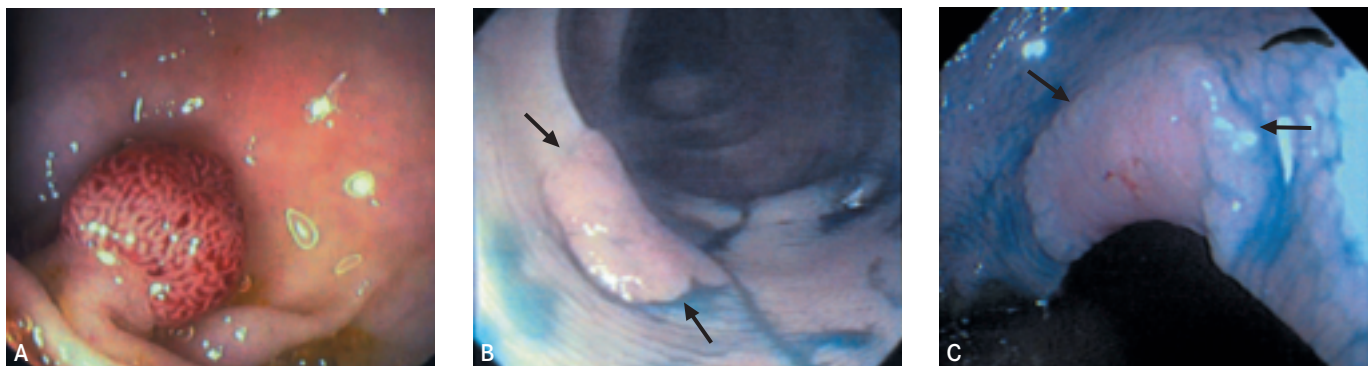


Fig. 4.40 Images endoscopiques (A) d'adénome polypôide, (B) d'adénome légèrement en relief et (C) d'adénome plat du côlon.

taire ou d'aliments contenant de la peroxydase. Il existe une variation considérable d'un essai à l'autre au niveau des résultats quantitatifs. Cependant, le test ne devrait en général être positif que chez 2 % seulement des personnes dépistées. La sensibilité du test est d'environ 50 % pour le cancer (parmi toutes les personnes dépistées ayant un cancer, 50 % des cancers seront détectés) mais elle est faible pour les polypes, autour de 10 %. La valeur prédictive d'un test positif est d'environ 10 % pour le cancer (sur dix personnes détectées positives, neuf n'auront pas de cancer). Un test FOBT immunologique pour l'hémoglobine chez l'homme est à l'essai ; il apparaît comme étant plus spécifique, mais aussi plus cher. Les méthodes de dépistage peuvent être aussi basées sur le caractère cancéreux des cellules exfoliées. Les tests génétiques effectués sur des échantillons de selles afin de détecter l'oncogène *K-Ras* et la protéine p53 ne sont pas encore rentables. Les individus au-dessus du risque moyen de développer un cancer colorectal en raison de leurs antécédents familiaux peuvent être classés selon la manière dont la maladie affecte leurs parents au premier degré. Avoir un parent diagnostiqué à 55 ans ou plus multiplie le risque par deux (par rapport à un individu sans antécédents familiaux) alors qu'avoir un parent de moins de 55 ans diagnostiqué, ou deux parents au premier degré diagnostiqués, quel que soit leur âge, multiplie le risque

par trois à six. Les personnes présentant un tel risque devraient subir un FOBT chaque année. Dans certains cas, la prédisposition familiale peut dépendre d'un gène défectueux connu. Les tests génétiques visant à identifier une mutation du gène *APC* (adenomatous polyposis coli) diagnostiquent une polypose adénomateuse familiale. Le test d'instabilité des microsatellites (test du phénotype erreur de réplication positive, RER), destiné à établir une base génétique pour le cancer du côlon héréditaire non polypeux, est également positif dans 15 % des cancers sporadiques.

Endoscopie

L'endoscopie [8], qu'elle soit réalisée avec le sigmoïdoscope flexible ou le colonoscope [9, 11], est le moyen de détection le plus abouti, mais elle présente toutefois certaines limites. Le taux de faux négatifs pour les lésions néoplasiques plates a été reconnu et reste élevé [12]. Une meilleure détection des lésions néoplasiques plates est obtenue grâce à l'utilisation de vidéo-endoscopes à haute résolution avec un système d'accentuation de contraste, et de la chromoscopie (Fig. 4.40). L'un des principaux avantages de l'endoscopie réside dans le fait qu'elle permet de prélever des échantillons et d'intervenir. Ainsi, lors d'une endoscopie, l'éradication des polypes adénomateux sessiles ou pédunculés peut réduire l'incidence du cancer dans la population.

La portée limitée du sigmoïdoscope est son principal point faible, avec une profondeur d'insertion de 48 à 55 cm. Lors des examens habituels, l'instrument n'atteint pas l'angle splénique et il se peut qu'il n'aille pas plus loin que le côlon sigmoïde. De ce fait, la sigmoïdoscopie n'atteint que 70 % de la pénétration qui serait réalisée avec la colonoscopie. Le colonoscope permet une exploration du côlon avec un faible taux de faux négatifs pour les lésions polypoïdes d'au moins 10 mm de diamètre. C'est pour cette raison que les intervalles entre les examens sont assez longs, jusqu'à dix ans après un examen négatif ou jusqu'à cinq après une polypectomie. L'observance des patients quant à ces recommandations pour un nouvel examen après une colonoscopie est mauvaise, le coût de la procédure est élevé et la morbidité associée (perforation dans environ 0,3 examen pour 1000 pratiqués par des gastro-entérologues expérimentés) peut être importante dans de grandes séries. La colonoscopie sans sédation est à l'étude dans le cadre de la réduction des coûts. Une méthode d'imagerie utilisant une caméra équipée d'une puce électronique CMOS (moins chère qu'une caméra CCD) placée dans une capsule jetable qui sera avalée, est maintenant disponible pour explorer la lumière du petit intestin, mais pas celle du côlon. Le lavement baryté est rarement utilisé dans les protocoles de dépistage ; il est proposé lorsque l'endoscopie n'est pas disponible

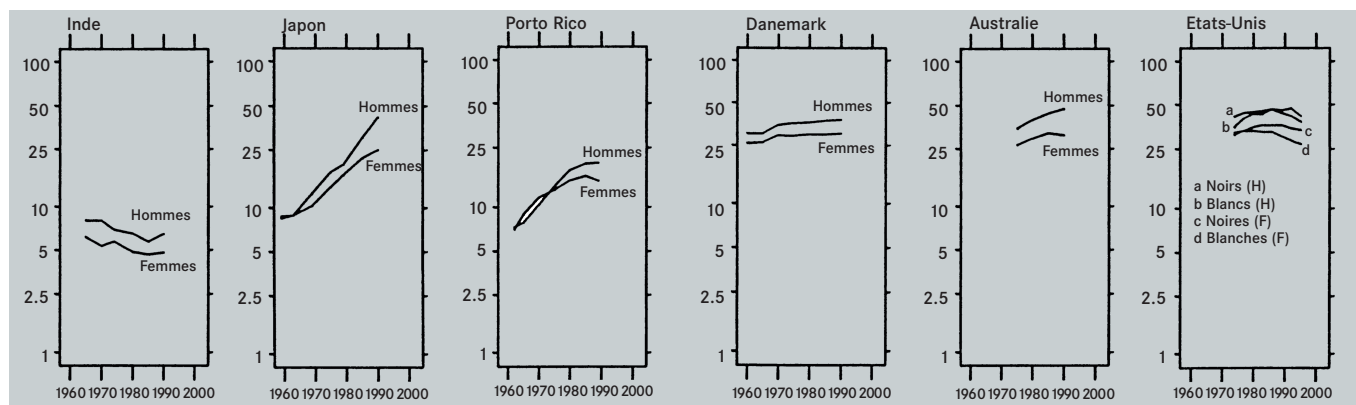


Fig. 4.41 Tendances de l'incidence du cancer colorectal. L'augmentation est plus marquée dans les pays ayant récemment adopté le mode de vie occidental. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer* 37, suppl., 8: S4-66.



Fig. 4.42 Test FOBT pour le dépistage du cancer colorectal (ici, test Hémoccult II®). Trois échantillons de selles consécutives sont appliqués sur le test. Après l'ajout d'une solution de réaction, une coloration bleue indique la présence de sang. Un seul résultat positif parmi les trois échantillons indique le besoin d'effectuer un examen clinique du côlon.

ou a échoué. L'endoscopie "virtuelle", une nouvelle méthode d'imagerie, n'a pas encore prouvé qu'elle était un outil de dépistage fiable.

Les protocoles de dépistage de la population sont généralement recommandés chez les personnes âgées de 50 ans et plus. Une grande incertitude demeure sur la limite d'âge supérieure, qui a été notée à 85 ans pour un premier test. En général, le dépistage peut être arrêté à 70 ans après plusieurs examens négatifs. Tous les protocoles concernant le suivi après un FOBT positif (Tableau 4.16) préconisent une colonoscopie, dans un ratio de 4 à 100 % des personnes dépistées, selon la stratégie. Le dépistage effectué en dehors des protocoles est appelé "dépistage opportuniste" ; dans ce contexte, l'endoscopie est le principal moyen d'évaluation.

Mise en place de mesures de dépistage

Les protocoles de dépistage ont été évalués dans des études épidémiologiques. En ce qui concerne le rapport coût-efficacité (coût par année et par vie sauvée), le dépistage du cancer colorectal aux Etats-Unis a été évalué comme se situant sous un seuil financier arbitraire adopté pour le dépistage (40 000 USD par année de vie gagnée) et est ainsi comparable aux protocoles pour le dépistage du cancer du sein ou du col de l'utérus. On a estimé que le dépistage de 200 000 personnes par FOBT en Australie permettrait

de détecter 250 cancers colorectaux et d'éviter au moins 55 décès. Le FOBT représente le programme le plus rentable, mais permet d'éviter moins de décès que d'autres programmes. Une seule colonoscopie a un impact plus important sur la mortalité due au cancer. Certaines autorités sanitaires dans des pays développés ont reconnu la légitimité d'un protocole de dépistage du cancer colorectal. Cependant, le coût élevé d'une action généralisée et l'acceptation limitée des tests par la population explique son application limitée. Il a été montré que les infirmières pouvaient pratiquer les sigmoidoscopies aussi bien que les médecins, que ce soit en terme de durée de l'examen, de capacité à détecter des néoplasies et de risque de complications. Lorsqu'une lésion est détectée dans ces conditions,

Protocoles de dépistage

- FOBT annuel
- FOBT tous les deux ans
- FOBT annuel + fibrosigmoïdoscopie tous les 5 ans
- Fibrosigmoïdoscopie tous les 5 ans
- Colonoscopie tous les 10 ans
- Colonoscopie une fois dans sa vie

Tableau 4.16 Différents protocoles de dépistage du cancer colorectal dans la population (chez les hommes et les femmes à partir de 50 ans).

une colonoscopie est ensuite réalisée par un spécialiste.

Preuve de résultats

Le FOBT a été évalué dans des essais randomisés. Un essai américain [2] était basé sur un FOBT réhydraté annuel chez des volontaires. L'observance était élevée (90,2 %) et 38 % des personnes dépistées ont subi une colonoscopie. Une réduction de 33 % de la mortalité spécifique a été observée dans le groupe des personnes dépistées (Tableau 4.17). Une réduction de l'incidence du cancer a également été notée. Lors des deux essais européens randomisés dans la population [3, 4] menés au Royaume-Uni et au Danemark avec un FOBT réhydraté effectué tous les deux ans, l'observance était plus faible (environ 60 %), seuls 4 % des personnes

	Dépistage annuel	Pas de dépistage
Nombre de personnes	15 550	15 394
Nombre de cancers colorectaux détectés	323	356
Nombre de décès par cancer colorectal	82	121
Ratio de mortalité (décès chez les personnes dépistées/décès chez les personnes non dépistées)	0,67	1,00

Tableau 4.17 Efficacité du dépistage par FOBT en termes de réduction de la mortalité par cancer colorectal diagnostiqué dans un groupe de personnes soumises à un dépistage annuel par rapport à un groupe de personnes non dépistées.

dépistées ont subi une colonoscopie et la réduction de la mortalité était moins importante (15 %).

Le dépistage par sigmoïdoscopie a été évalué dans des études cas-témoins. Lors de l'étude Kaiser [13], la sigmoïdoscopie rigide a été associée à une réduction de 59 % de la mortalité due au cancer du rectum et du côlon distal. Les essais scandinaves ont montré une moins bonne observance et un meilleur degré de détection avec la sigmoïdoscopie qu'avec le FOBT. Une étude de cohortes menée aux Etats-Unis a montré que le dépistage par endoscopie réduisait la mortalité par cancer colorectal de 50 % et son incidence de 40 % [8]. Le dépistage primaire par endoscopie est de plus en plus favorisé par rapport au FOBT [9].

On dispose d'indications indirectes de ce que la colonoscopie primaire réduit la mortalité par cancer. L'étude National Polyp Study menée aux Etats-Unis a montré une réduction de 75 % du risque de cancer colorectal après une polypectomie [10, 11]. Parmi les personnes à risque moyen et

âgées de plus de 50 ans, le dépistage par colonoscopie permet de détecter un cancer dans 0 à 2,2 % des cas et des adénomes importants dans 3 à 11 % des cas. Le nombre de colonoscopies requises pour détecter un cancer lors d'un dépistage est estimé à 143 pour les individus (hommes et femmes) âgés d'au moins 50 ans, et de 64 pour des hommes âgés de plus de 60 ans. Le nombre de colonoscopies requises pour détecter un cancer chez des patients ayant eu un FOBT positif est de 45 avec un FOBT réhydraté, de 9,8 avec un FOBT non réhydraté et de seulement 2,7 si deux FOBT non réhydratés positifs sont requis. La probabilité de détecter un cancer dans les cinq années qui suivent une colonoscopie négative est très faible. Ceci justifie la tendance qui préfère un dépistage par endoscopie primaire lors d'examen à dix ans d'intervalle ou une fois au cours de la vie. Une étude finlandaise récente, comparative mais non randomisée, sur la détection des néoplasies par endoscopie dans les familles remplissant les critères d'Amster-

dam pour le cancer du côlon héréditaire non polypeux a montré l'efficacité de la colonoscopie dans la réduction du risque et de la mortalité par cancer colorectal.

Comparaisons à l'échelle internationale

Dans les pays où le taux de cancer colorectal est élevé, la prévention secondaire est justifiée. Le dépistage de la population par FOBT est proposé et remboursé au Japon, en Allemagne et en République tchèque par exemple, mais sa mise en place dépend des campagnes de sensibilisation qui l'accompagnent. Aux Etats-Unis, un FOBT annuel et/ou une sigmoïdoscopie tous les cinq ans est recommandé(e). Le dépistage par sigmoïdoscopie primaire est encouragé dans les pays scandinaves et au Royaume-Uni. L'application de programmes de dépistage par endoscopie à grande échelle est limitée en raison du manque de spécialistes et du coût de leur expertise.

REFERENCES

1. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD, Woolf SH, Glick SN, Ganiats TG, Bond JH, Rosen L, Zapka JG, Olsen SJ, Giardiello FM, Sisk JE, Van Antwerp R, Brown-Davis C, Marciniak DA, Mayer RJ (1997) Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology*, 112: 594-642.
2. Mandel JS, Bond JH, Church TR, Snover DC, Bradley GM, Schuman LM, Ederer F (1993) Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*, 328: 1365-1371.
3. Hardcastle JD, Chamberlain JO, Robinson MH, Moss SM, Amar SS, Balfour TW, James PD, Mangham CM (1996) Randomised controlled trial of faecal-occult-blood screening for colorectal cancer. *Lancet*, 348: 1472-1477.
4. Kronborg O, Fenger C, Olsen J, Jorgensen OD, Sondergaard O (1996) Randomised study of screening for colorectal cancer with faecal-occult-blood test. *Lancet*, 348: 1467-1471.
5. Simon JB (1998) Should all people over the age of 50 have regular fecal occult-blood tests? Postpone population screening until problems are solved. *N Engl J Med*, 338: 1151-1152.
6. Fletcher RH (1998) Should all people over the age of 50 have regular fecal occult-blood tests? If it works, why not do it? *N Engl J Med*, 338: 1153-1154.

7. Rennert G, Rennert HS, Miron E, Peterburg Y (2001) Population colorectal cancer screening with fecal occult blood test. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 10: 1165-1168.
8. Kavanagh AM, Giovannucci EL, Fuchs CS, Colditz GA (1998) Screening endoscopy and risk of colorectal cancer in United States men. *Cancer Causes Control*, 9: 455-462.
9. Lieberman DA (1997) Endoscopic screening for colorectal cancer. *Gastroenterol Clin N Am*, 26: 71-83.
10. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS, Waye JD, Schapiro M, Bond JH, Panish JF (1993) Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*, 329: 1977-1981.
11. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS, Waye JD, Bond J, Schapiro M, Stewart ET (1993) Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med*, 328: 901-906.
12. Kudo S, Kashida H, Tamura S, Nakajima T (1997) The problem of "flat" colonic adenoma. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 7: 87-98.
13. Friedman GD, Collen MF, Fireman BH (1986) Multiphasic Health Checkup Evaluation: a 16-year follow-up. *J Chronic Dis*, 39: 453-463.

SITES INTERNET

Initiatives des CDC dans la prévention et la lutte contre le cancer colorectal : <http://www.cdc.gov/cancer/colorctl/colorect.htm>
Dépistage du cancer colorectal ("American Gastroenterological Association")
http://www.gastro.org/clinicalRes/brochures/cc_screening.html

DEPISTAGE DU CANCER DU COL DE L'UTERUS

RESUME

> Dans la plupart des pays développés, le dépistage cytologique (test de Papanicolaou, ou frottis cervico-vaginal) a entraîné une réduction significative de l'incidence du cancer du col de l'utérus et de la mortalité associée. Dans les pays où l'observance en matière de participation est plus faible et où est le système de santé est moins développé, le dépistage a été beaucoup moins, voire pas du tout, efficace à réduire la mortalité.

> Dans les pays en développement, le coût de l'infrastructure et des investissements initiaux pour organiser un dépistage cytologique peuvent paraître prohibitifs. Le rapport coût-efficacité de programmes de dépistage basés sur d'autres tests, comme l'examen visuel après application d'acide acétique (IVA), est à l'étude.

> La recherche de l'ADN du VPH est une alternative au dépistage primaire. Son exactitude et son bon rapport coût-efficacité dans la détection des lésions cervicales précurseurs (néoplasies cervicales intra-épithéliales) sont en cours d'étude.

observée au cours de ces 30 dernières années (Fig. 4.43, 4.45). Cette baisse laisse espérer que l'on pourrait réduire le fardeau que représente ce cancer en appliquant les connaissances actuelles [1]. Le cancer du col de l'utérus est lié à l'activité sexuelle, et l'infection par le virus du papillome humain (VPH) est au cœur de son étiologie (*Les infections chroniques*, p. 56). Alors qu'il a été établi que le VPH était responsable de 82 % des cancers du col dans les pays développés et de 91 % dans les pays en développement [2], ce cancer est, comme les autres cancers d'origine infectieuse connus, une réponse rare à une certaine infection. Des actions pour développer et tester des vaccins anti-VPH sont en cours (*Vaccination contre le virus du papillome humain*, p. 150). Cependant, les différences dans le comportement sexuel et l'infection par le VPH ne sont peut-être pas la seule cause du taux très élevé de cancers du col dans de nombreux pays, et de sa tendance à la baisse avec le temps dans d'autres pays. Ceci est valable dans les pays en développement comme dans les pays développés, où la maladie prédomine chez les femmes dont le statut socio-économique est plus faible. De ce fait, le dépistage est la principale stratégie de prévention. Les néoplasies cervicales intra-épithéliales de stade II et III

représentent le stade "infraclinique" du carcinome cellulaire épidermoïde, qui a une forte préséance et qui est détectable au cours des dépistages de la population. Le test de dépistage le plus souvent utilisé, le frottis cervico-vaginal, est acceptable pour une proportion importante de la population à risque, mais possède des limitations reconnues.

Efficacité du dépistage cytologique

Jusqu'à maintenant, la meilleure méthode de dépistage du cancer du col de l'utérus reste le test de Papanicolaou (Fig. 4.44). Des programmes de dépistage par frottis ont été lancés en Colombie britannique en 1949 et dans des régions de la Norvège en 1959 et de l'Ecosse en 1960. Les programmes basés sur le frottis ont été depuis introduits dans de nombreux pays développés. Leur organisation varie selon l'équilibre entre les systèmes de santé privé et public, selon l'approche de dépistage choisie (systématique quand il est appliqué à toute la population, opportuniste quand il est basé sur la présentation spontanée de la personne), selon la tranche d'âge des femmes auxquelles le dépistage est offert, l'intervalle recommandé entre deux dépistages successifs, ainsi que selon le suivi et la prise en charge des femmes chez qui des anomalies ont été découvertes au niveau

Dans de nombreux pays développés, une diminution de l'incidence et de la mortalité par cancer du col de l'utérus a été

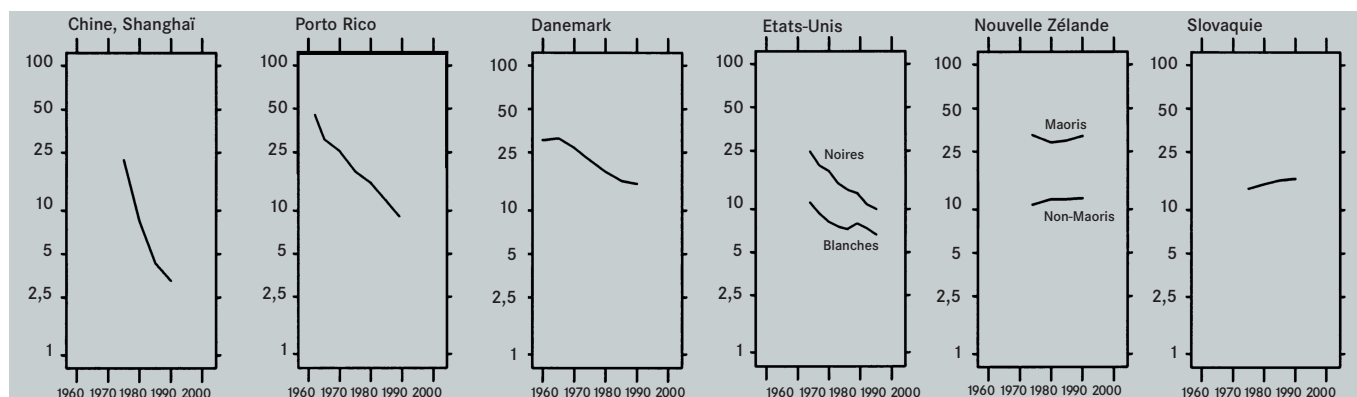


Fig. 4.43 Tendances de l'incidence du cancer du col de l'utérus. Dans beaucoup de régions, la détection précoce a entraîné une forte diminution des cancers invasifs. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer* 37, suppl., 8: S4-66.

Nombre de mois depuis le dernier frottis négatif	Protection relative (nombre de cas entre parenthèses)		Intervalle de confiance à 95%
0-11	15,3	(25)	10,0-22,6
12-23	11,9	(23)	7,5-18,3
24-35	8,0	(25)	5,2-11,8
36-47	5,3	(30)	3,6-7,6
48-59	2,8	(30)	1,9-4,0
60-71	3,6	(16)	2,1-5,8
72-119	1,6	(6)	0,6-3,5
120+	0,8	(7)	0,3-1,6
Jamais dépistées	1,0		

Tableau 4.18 Le dépistage offre une protection contre le cancer invasif : l'analyse combinée d'études de cohorte et cas-témoins suggère que plus le temps est court depuis le dernier frottis cervical négatif, plus la protection de la femme contre un cancer invasif est importante.

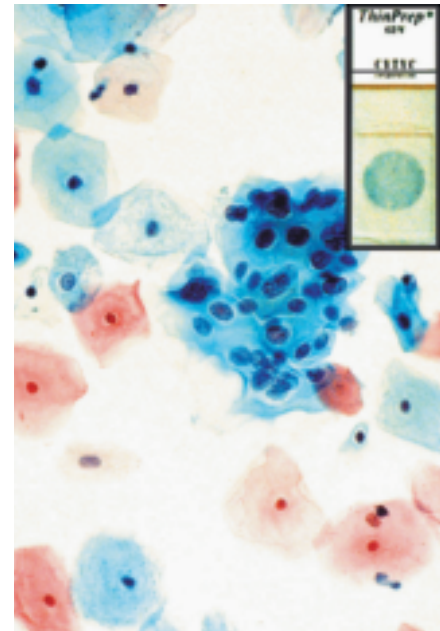


Fig. 4.44 Frottis cervico-vaginal de Papanicolaou montrant un groupe de cellules anormales.

du col. Les programmes proposant un frottis qui ont été mis en place dans les pays en développement se contentent de proposer le test aux femmes venant en consultation chez un généraliste, dans des consultations prénatales, des services de gynécologie ou de planning familial situés dans des zones urbaines, sans efforts organisés pour encourager le test chez des femmes à haut risque ou pour s'assurer que celles ayant eu un test anormal

sont suivies et traitées [3].

La principale preuve de l'efficacité du dépistage par frottis est indirecte. Elle est basée sur i) les tendances dans le temps de l'incidence du cancer du col et de la mortalité due à ce cancer par rapport à l'intensité du dépistage ; ii) le risque de cancer du col des femmes en fonction de leurs antécédents de dépistage [1, 4]. Des programmes nationaux ont été mis en place en Finlande, en Islande et en Suède ;

au Danemark, les programmes ne concernaient que 40 % des femmes et en Norvège, seulement 5 % [5]. En Islande, la mortalité par cancer du col a diminué de 80 % entre 1965 et 1982, par rapport à des diminutions de 50 % en Finlande, 34 % en Suède, 25 % au Danemark et 10 % en Norvège. Plus récemment, l'effet du dépistage cytologique du cancer du col a été étudié dans 17 populations couvertes par des registres du cancer entre le début

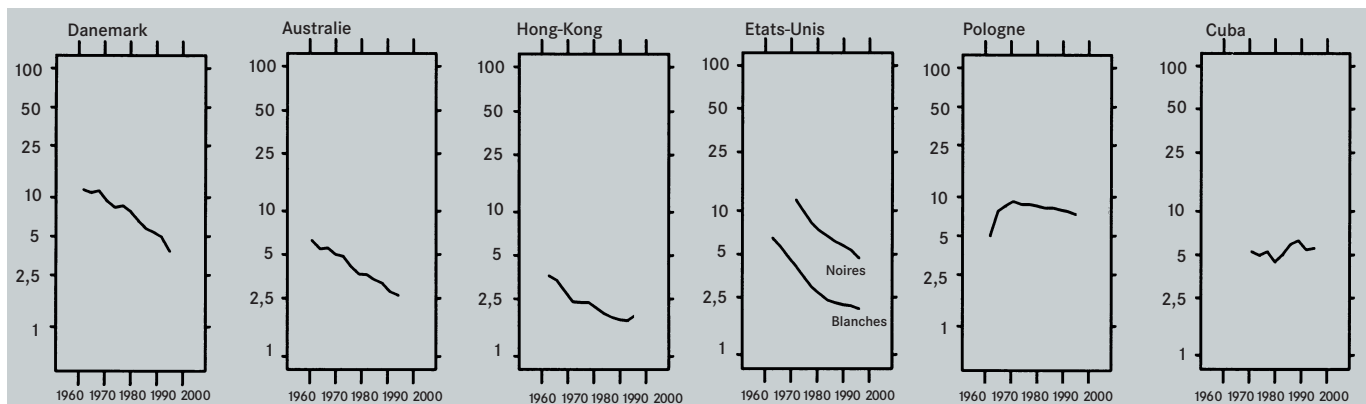


Fig. 4.45 Tendances de la mortalité par cancer du col. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer* 37, suppl., 8: S4-66.

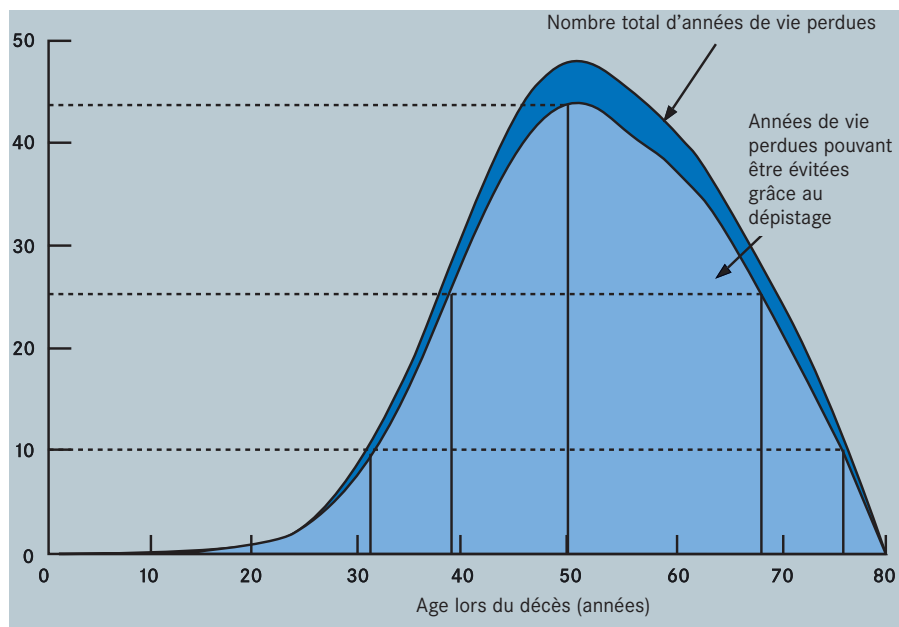


Fig. 4.46 Nombre annuel d'années de vie perdues en raison des décès par cancer du col, pour 10 000 femmes, à tous les âges jusqu'à 80 ans, et en l'absence de dépistage (bleu foncé et bleu clair). Si le dépistage était mis en place, beaucoup de ces décès pourraient être évités. Au plus fort de la tendance (50 ans), 44 années de vie pourraient être gagnées pour 10 000 femmes dépistées (bleu clair).

des années 60 et la fin des années 80 [6]. Par rapport à l'époque précédant l'introduction du dépistage, les taux d'incidence standardisés sur l'âge ont diminué d'au moins 25 % dans 11 des 17 populations, l'effet le plus important se situant dans les groupes entre 45 et 55 ans. L'efficacité réduite du dépistage chez les femmes plus âgées s'explique par une couverture moins importante du dépistage et par une possible sensibilité moins marquée du test. Là où c'est le cas, l'efficacité apparemment réduite chez les femmes plus jeunes peut résulter d'un

transfert des cas vers un âge plus précoce, en raison d'une détection plus précoce au cours de la vie grâce au frottis. Ce phénomène peut en retour occulter un dépistage inefficace chez les femmes plus jeunes ou, ce qui est controversé, la possibilité que les cancers invasifs chez des femmes jeunes puissent être un sous-groupe de néoplasies d'évolution rapide [7]. Contrairement au carcinome cellulaire épidermoïde, l'adénocarcinome du col n'a pas de phase pré-invasive détectable. Le dépistage cytologique ne devrait donc pas s'avérer efficace dans la

lutte contre ce type de cancer du col [7]. La mise en place d'études de cohortes et cas-témoins pour évaluer l'efficacité du dépistage est complexe. Il a souvent été noté que ce sont les individus à faible risque de maladie ou de mortalité qui prennent l'initiative de se faire dépister. Il est possible que certains signes ou symptômes aient conduit à faire un frottis cervico-vaginal, dans ce cas, le test a pu être classé à tort comme test de dépistage. Si elle était différentielle, cette mauvaise classification biaiserait l'effet estimé du dépistage.

Mise en place

L'obstacle principal à la prévention du cancer du col de l'utérus est la possibilité de ne jamais être dépistée (Tableau 4.18). Le dépistage systématique est généralement considéré comme beaucoup plus efficace que le dépistage opportuniste. Il y a toutefois eu peu de comparaisons directes et leurs résultats étaient incohérents. Une certaine réduction de l'incidence peut être obtenue grâce au dépistage opportuniste [8].

Une estimation des années de vie potentiellement sauvées grâce au dépistage, sur la base de certaines données, a montré qu'un frottis tous les trois ans réduisait la mortalité de 91 % [9]. Ceci peut être une surestimation en raison d'un biais dans la sélection. A l'âge de 50 ans, 44 années de vie peuvent être sauvées pour 10 000 femmes dépistées. A 68 et 39 ans, 25 années de vie sont gagnées pour 10 000 femmes dépistées, et à 31 et 76 ans, 10 années de vie sont gagnées (Fig. 4.46).

Le dépistage sélectif a été considéré.

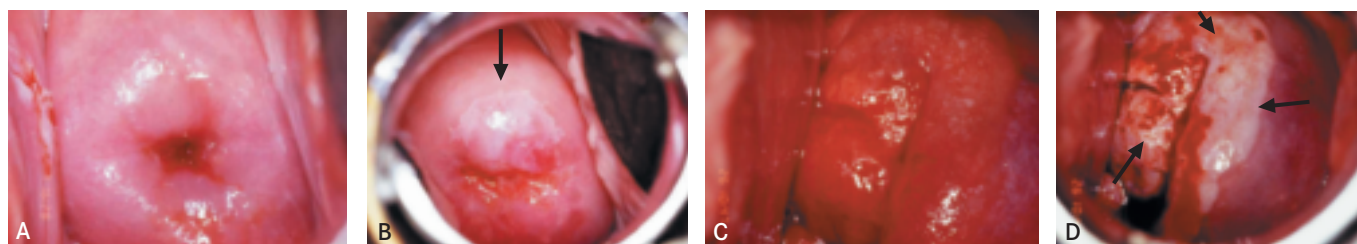


Fig. 4.47 Examen visuel du col à l'acide acétique à 4 %. Sur un col normal, aucune zone blanche définie n'apparaît après application d'acide acétique (A). L'examen visuel est déclaré positif (B) lorsque des zones blanches épaisses, denses et bien définies apparaissent après application d'acide acétique (flèches). Cancer invasif, avant (C) et après (D) application d'acide acétique.



Fig. 4.48 Femmes participant à une étude sur la détection précoce du cancer du col dans une consultation en Inde.

Cependant, poser des questions aux femmes sur leurs habitudes sexuelles est au mieux difficile, et parfois même inacceptable dans beaucoup de sociétés. De plus, il peut être difficile de réduire la couverture d'un dépistage une fois qu'un programme de dépistage visant toute la population a été mis en place. Une autre possibilité est de ne plus proposer de dépistage aux femmes de plus de 50 ans qui ont eu des frottis réguliers négatifs [10]. Il a été suggéré que si des tests visant à détecter le VPH et des tests cytologiques étaient combinés lors du dépistage primaire, le dépistage pourrait ensuite être cessé plus tôt chez les femmes ayant eu des résultats négatifs aux deux tests [11].

Des différences importantes au niveau de la sensibilité et de la spécificité des frottis cervico-vaginaux ont été rapportées [12]. Un certain nombre de méthodes visant à améliorer la cytologie des spécimens cervicaux ont été suggérées, et ce sont les cytologies en milieu liquide qui reçoivent actuellement le plus d'attention dans ce domaine. Dans l'ensemble, la cytologie en milieu liquide semble entraîner la classification d'un plus grand nombre de lames dans la catégorie des lésions de bas grade de l'épithélium pavimenteux ou d'un grade plus élevé, alors qu'elles étaient auparavant classées à un stade moins sévère lors de frottis conventionnels, plutôt que l'inverse. La différence entre le coût de la cytologie en milieu liquide et celui de la cytologie conventionnelle reste floue en raison de l'incertitude quant à l'efficacité relative de ces deux méthodes [13].

Il a été avancé que l'utilisation de spatules en plastique à bout allongé au lieu de la spatule d'Ayre en bois pour améliorer la détection d'une dyscaryose (changements anormaux dans les noyaux des cellules) serait équivalente à l'amélioration que peut entraîner le remplacement de la cytologie conventionnelle par une cytologie en milieu liquide [14]. Des systèmes de lecture automatisée des tests sont en cours de développement et des évaluations d'économie de la santé ont été réalisées.

En raison de l'importance du VPH dans l'étiologie du cancer du col, sa détection permettant aux femmes d'être considérées comme positives pour un VPH à haut risque (infectées par des types de VPH associés à un risque accru de néoplasies cervicales) ou négatives (les autres) pourrait être utilisée comme complément aux frottis cytologiques. Cependant, la valeur éventuelle de cette recherche de l'ADN du VPH pour faciliter le repérage des femmes souffrant d'anomalies de bas grade n'est pas établie.

Méthodes alternatives au test de Papanicolaou

Recherche du VPH

La recherche du VPH peut être utilisée comme dépistage primaire. Dans les pays développés, une attention particulière a été portée à la recherche du VPH comme complément au dépistage cytologique (voir ci-dessus), en partie en raison de problèmes éthiques et de législation médicale qui pourraient être rencontrés lors d'un essai randomisé dans lequel le groupe bénéficiant de la recherche du VPH ne pourrait bénéficier du dépistage cytologique. Ceci ne serait pas le cas dans les régions où le dépistage par frottis n'a pas été introduit, notamment dans les pays en développement. Les principaux problèmes liés à l'utilisation de la recherche du VPH sont le coût du test en lui-même et sa spécificité relativement médiocre [15, 16]. Quand la spécificité est médiocre, des femmes non malades sont quand même suivies, entraînant des coûts qui peuvent excéder les capacités financières de telle ou telle société. Dans les pays développés comme ceux en développement, la vaccination de

masse contre le VPH peut rendre inutile le développement du dépistage primaire basé sur la recherche du VPH (*Vaccination contre le virus du papillome humain*, p. 150).

Examen visuel

L'examen visuel du col effectué à l'œil nu par des infirmières ou d'autres travailleurs de santé non médecins, aussi connu comme "dépistage à un stade peu avancé", où la guérison est encore possible, a été proposé pour les pays en développement qui manquent de laboratoires ou de ressources pour mettre en place le dépistage cytologique [17]. Les femmes qui auront des résultats anormaux devront être soumises à d'autres examens, comme un dépistage cytologique si les équipements appropriés sont disponibles, ou un examen médical effectué par un spécialiste si aucun service de cytologie n'est disponible.

En raison des performances non satisfaisantes de l'examen visuel à l'œil nu, il a été décidé de le faciliter en imprégnant le col d'acide acétique à 3-4 % fraîchement préparé, afin de détecter des zones qui blanchissent au contact de l'acide (Fig. 4.47). Cette méthode de dépistage est connue sous le nom d'examen visuel à l'acide acétique (ou cervicoscopie et examen visuel direct). Dans des études en Chine, en Inde, en Afrique du Sud et au Zimbabwe, l'examen visuel à l'acide acétique est apparu comme un test de dépistage satisfaisant pour détecter les lésions précurseurs du cancer du col, avec une sensibilité allant de 67 à 90 % [14, 18-20]. Ce taux est similaire ou supérieur à celui de la sensibilité du dépistage cytologique, mais la spécificité est généralement plus faible (de 64 à 92 %). De ce fait, si le dépistage par examen visuel à l'acide acétique est institué, l'une des conséquences possibles sera l'apparition de taux élevés de personnes devant subir des examens approfondis. Des essais randomisés sont actuellement en cours en Inde afin d'évaluer le rapport coût-efficacité de l'examen visuel à l'acide acétique dans le dépistage du cancer du col [21].

Le grossissement optique lors de l'examen visuel à l'acide acétique n'a pas amélioré la performance du test [14, 22]. La cervicographie consiste à prendre une photo du col imprégné d'acide acétique qui sera étudiée par des spécialistes. Il a été montré que la cervicographie avait une sensibilité plus faible que le dépistage cytologique [14, 23] et qu'elle souffrait également de taux élevés de faux positifs [24].

REFERENCES

1. Pontén J, Adami HO, Bergstrom R, Dillner J, Friberg LG, Gustafsson L, Miller AB, Parkin DM, Sørensen P, Trichopoulos D (1995) Strategies for global control of cervical cancer. *Int J Cancer*, 60: 1-26.
2. Pisani P, Parkin DM, Muñoz N, Ferlay J (1997) Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6: 387-400.
3. Sankaranarayanan R, Pisani P (1997) Prevention Measures in the third world: are they practical? In: Franco E, Monsonego, J eds, *New Developments in Cervical Cancer Screening and Prevention*, Oxford, Blackwell Science, 70-83.
4. Coleman D, Day N, Douglas G, Farmery E, Lyng E, Philip J, Segnan N (1993) European Guidelines for Quality Assurance in Cervical Cancer Screening. Europe against cancer programme. *Eur J Cancer*, 29A Suppl 4: S1-S8.
5. Läärä E, Day NE, Hakama M (1987) Trends in mortality from cervical cancer in the Nordic countries: association with organised screening programmes. *Lancet*, 1: 1247-1249.
6. Gustafsson L, Pontén J, Zack M, Adami HO (1997) International incidence rates of invasive cervical cancer after introduction of cytological screening. *Cancer Causes Control*, 8: 755-763.
7. Sørensen P, Gustafsson L, Friberg LG, Pontén J, Bergstrom R, Adami HO (1995) Improved control of invasive cervical cancer in Sweden over six decades by earlier clinical detection and better treatment. *J Clin Oncol*, 13: 715-725.
8. Levi F, Lucchini F, Negri E, Franceschi S, La Vecchia C (2000) Cervical cancer mortality in young women in Europe: patterns and trends. *Eur J Cancer*, 36: 2266-2271.
9. Law MR, Morris JK, Wald NJ (1999) The importance of age in screening for cancer *J Med Screen*, 6: 16-20.
10. Sherlaw-Johnson C, Gallivan S, Jenkins D (1999) Withdrawing low risk women from cervical screening programmes: mathematical modelling study. *BMJ*, 318: 356-360.
11. Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, Lorincz A, Chan WK, Krausz T, Soutter P (1999) HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer*, 81: 554-558.
12. Nanda K, McCrory DC, Myers ER, Bastian LA, Hasselblad V, Hickey JD, Matchar DB (2000) Accuracy of the Papanicolaou test in screening for and follow-up of cervical cytologic abnormalities: a systematic review. *Ann Intern Med*, 132: 810-819.

SITES INTERNET

Programme national des CDC (Etats-Unis) sur la détection précoce des cancers du sein et du col de l'utérus : <http://www.cdc.gov/cancer/nbcedp/about.htm>

Programme du NHS (Royaume-Uni) de dépistage du cancer du col de l'utérus : <http://www.cancerscreening.nhs.uk/cervical/>

"National Cervical Cancer Coalition" (Australie) : <http://www.nccc-online.org>

13. Bastian L, Datta S, Hasselblad V, Hickey J, Myers E and Nanda K (1999) *Evaluation of Cervical Cytology: Evidence Report Number 5. Publication No. 99-E010*. Rockville, Agency for Health Care Policy and Research.
14. Martin-Hirsch P, Lilford R, Jarvis G, Kitchener HC (1999) Efficacy of cervical-smear collection devices: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 354: 1763-1770.
15. Denny L, Kuhn L, Pollack A, Wainwright H, Wright TC, Jr. (2000) Evaluation of alternative methods of cervical cancer screening for resource-poor settings. *Cancer*, 89: 826-833.
16. Kuhn L, Denny L, Pollack A, Lorincz A, Richart RM, Wright TC (2000) Human papillomavirus DNA testing for cervical cancer screening in low-resource settings. *J Natl Cancer Inst*, 92: 818-825.
17. Stjernswärd J, Eddy D, Luthra U, Stanley K (1987) Plotting a new course for cervical cancer screening in developing countries. *World Health Forum*, 8: 42-45.
18. Sankaranarayanan R, Wesley R, Somanathan T, Dhakad N, Skyamalakumary B, Amma NS, Parkin DM, Nair MK (1998) Visual inspection of the uterine cervix after the application of acetic acid in the detection of cervical carcinoma and its precursors. *Cancer*, 83: 2150-2156.
19. University of Zimbabwe/JHPIEGO Cervical Cancer Project (1999) Visual inspection with acetic acid for cervical-cancer screening: test qualities in a primary-care setting.
20. Belinson JL, Pretorius RG, Zhang WH, Wu LY, Qiao YL, Elson P (2001) Cervical cancer screening by simple visual inspection after acetic acid. *Obstet Gynecol*, 98: 441-444.
21. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R (2001) Effective screening programmes for cervical cancer in low- and middle income developing countries. *Bull World Health Organ*, 79: 954-962.
22. Denny L, Kuhn L, Pollack A, Wright TC, Jr. (2002) Direct visual inspection for cervical cancer screening: an analysis of factors influencing test performance. *Cancer*, 94: 1699-1707.
23. Schneider DL, Herrero R, Bratti C, Greenberg MD, Hildesheim A, Sherman ME, Morales J, Hutchinson ML, Sedlacek TV, Lorincz A, Mango L, Wacholder S, Alfaro M, Schiffman M (1999) Cervicography screening for cervical cancer among 8460 women in a high-risk population, *Am J Obstet Gynecol*, 180: 290-298.
24. Richart RM (1995) Screening. The next century. *Cancer*, 76: 1919-1927.

DEPISTAGE DU CANCER DE LA BOUCHE

RESUME

- > Le cancer de la bouche et ses lésions précancéreuses, dont les leucoplasies, peuvent être rapidement détectés grâce à un examen visuel de la cavité buccale par des agents de santé et des médecins qualifiés.
- > Le dépistage du cancer de la bouche dans la population entraîne le diagnostic d'un grand nombre de précancers de la bouche et d'une proportion accrue de tumeurs à des stades précoces. Cependant, il reste à démontrer que ces actions entraînent une réduction de l'incidence du cancer de la bouche et de la mortalité associée.

Les lésions buccales comme les leucoplasies, les érythroplasies et les fibroses buccales sous-muqueuses sont des lésions précancéreuses. Il a été montré dans des études de suivi que ces lésions présentaient un risque élevé de transformation maligne. La proportion des cancers de la bouche se développant à partir de lésions précancéreuses existantes varie de 30 à 80 %. L'histoire naturelle de ces lésions n'est pas aussi bien documentée que celles des lésions pré-curseurs du cancer du col de l'utérus. Par exemple, on ne sait pas si les différents types de leucoplasies et d'érythroplasies constituent un continuum similaire à celui des différents stades du développement des néoplasies cervicales intra-épithéliales.

Les leucoplasies buccales sont des lésions uniformes, plates, essentiellement blanches, présentes sur la paroi de la bouche et qui ne peuvent pas être confondues avec d'autres maladies. Les lésions blanches ayant une surface lisse, ondulée ou ridée sont appelées leucoplasies homogènes, et celles ayant une surface plate ou nodulaire, ainsi que les lésions exophytiques blanches ou rouges

et blanches sont appelées leucoplasies non homogènes. Les érythroplasies sont des lésions rouges granitées de la muqueuse buccale et ne peuvent pas être extraites. La fibrose buccale sous-muqueuse se caractérise par une inflammation récurrente et une raideur de la muqueuse buccale, associées à une limitation progressive de la capacité d'ouverture de la bouche et de la protrusion de la langue. Des taux de transformation maligne des leucoplasies de 44 à 17,5 % et de 0,13 à 2,2 % ont été rapportés dans des études menées sur plusieurs années, respectivement dans des hôpitaux et dans la population [1]. Le risque de transformation maligne varie en fonction du sexe (plus élevé chez les femmes), du type et de la localisation de la leucoplasie (plus élevé dans le cas de lésions homogènes et de lésions situées sur la langue ou sur le plancher buccal), la présence de *Candida albicans* et de dysplasies épithéliales. La proportion de leucoplasies qui régressent a été estimée à 5 à 20 % par an. Dans un sous-groupe de 159 personnes souffrant de leucoplasies buccales lors d'un essai sur le dépistage du cancer de la bouche, les lésions ne pouvaient plus être détectées après trois ans de suivi chez 104 de ces personnes (71,2 %). Il est difficile de savoir dans quelle mesure ces résultats sont dus à des variations dans la sélection des cas ou s'ils reflètent vraiment l'histoire naturelle.

Nature de l'intervention

Les cancers précoces de la bouche sont principalement asymptomatiques et se présentent sous la forme de petits nodules ou épaississements indurés ou de la croissance proliférante d'ulcères (*Les cancers de la tête et du cou*, p. 236). Des travailleurs de santé auxiliaires peuvent identifier ces lésions précoces après une formation adéquate [2]. Il existe quatre méthodes de détection précoce du cancer de la bouche : examen visuel de la cavité buccale par des professionnels de

santé, examen visuel après application de bleu de toluidine, auto-examen de la bouche et cytologie buccale.

L'examen visuel de la cavité buccale par des agents de santé et des médecins qualifiés est la méthode de détection précoce du cancer de la bouche la plus fréquemment évaluée. Hormis un essai randomisé, actuellement, en cours en Inde, et le programme de dépistage du cancer de la bouche à Cuba, toutes les études sont des études transversales, la plupart se déroulant dans des établissements cliniques ou industriels sélec-



Fig. 4.49 Les ingrédients de la chique de bétel comprennent la feuille de bétel, de la chaux éteinte, de la noix d'arec et du tabac, avec ou sans autres produits. La chique de bétel est l'une des principales causes de cancer de la bouche (avec la consommation de bidi ou d'alcool) dans le sous-continent indien.



Fig. 4.50 Leucoplasie buccale homogène. Cette lésion précancéreuse peut être détectée par examen visuel.

Stade	Groupe d'intervention	Groupe témoin
I (<2 cm)	24 (37,5%)	2 (6,9%)
II (2 - 4 cm)	14 (21,9%)	3 (10,3%)
III (>4 cm)	11 (17,2%)	7 (24,1%)
IV (implication des structures adjacentes)	8 (12,5%)	13 (44,8%)
Non-connu	7 (10,9%)	4 (13,9%)
Total	64 (100%)	29 (100%)

Tableau 4.19 Cas de cancer buccal selon le stade (et pourcentage de distribution), détectés lors d'un essai de dépistage en Inde (1995-1999), par comparaison avec une population témoin non-dépistée.

tionnés, à l'exception de quelques études portant sur des populations spécifiques. Très peu d'informations sont disponibles sur les critères intermédiaires et à long terme, comme la sensibilité et la spéci-

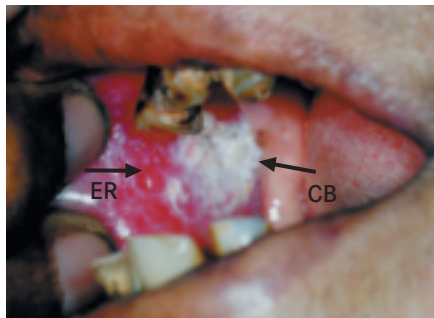


Fig. 4.51 Cancer de la bouche (CB) provenant d'une érythroplasie (ER) pré-existante.



Fig. 4.52 Examen de confirmation effectué par un dentiste sur une femme le consultant car déclarée positive après un dépistage de cancer de la bouche, dans la région de Trivandrum dans le Kerala (Inde).

ficité, la répartition en fonction du stade, les taux de mortalité et la réduction de l'incidence et de la mortalité.

Preuve de résultats

Il a été montré dans plusieurs études que l'examen visuel de la bouche était un test sensible et spécifique pour détecter les lésions buccales précancéreuses et les cancers de la bouche asymptomatiques précoces [1, 7]. Dans les études sur la population, entre 1,3 et 7,3 % des personnes dépistées ont dû subir des examens approfondis, bien que les taux d'observance pour ces examens approfondis ne soient pas les meilleurs, allant de 54 à 72 %. La sensibilité de l'examen visuel utilisé pour détecter des lésions buccales variait de 58 à 94 % et sa spécificité de 76 à 98 %. Dans un essai d'intervention, contrôlé et randomisé, sur le dépistage du cancer de la bouche, mené de 1995 à 1999 à Trivandrum (sud de l'Inde) sur 115 000 individus, 60 % des cancers de la bouche dans le groupe d'intervention ont été détectés à des stades précoces par rapport aux 17 % détectés dans le groupe témoin (Tableau 4.19) [7].

Un programme de dépistage de cancer de la bouche, en cours depuis 1984 à Cuba, repose sur l'examen oral annuel par des dentistes de personnes âgées de 15 ans et plus. Une évaluation descriptive datant de 1994 révèle que la participation et

l'observance ne sont pas satisfaisantes [8]. Il n'y a pas eu de diminution de l'incidence et de la mortalité par cancer de la bouche à Cuba depuis le début de ce programme, bien qu'il y ait quelques rares indications d'un changement dans le stade des cancers détectés (d'un stade avancé à un stade précoce) après la mise en place du dépistage. En résumé, il n'existe pas encore de preuves que l'examen visuel de la bouche puisse réduire l'incidence du cancer de la bouche et la mortalité due à ce cancer.

Bleu de toluidine

Le bleu de toluidine a été principalement utilisé comme complément dans la détection précoce du cancer de la bouche chez des personnes sélectionnées souffrant de lésions précancéreuses, afin de permettre une meilleure démarcation des changements malins et dysplasiques qui favoriseront le choix des sites de biopsie [9]. Ce test n'a été évalué que dans peu d'établissements cliniques où les taux de faux négatifs et de faux positifs rapportés étaient de 20 à 30 %. Aucune étude ne porte sur son utilisation dans le contexte du dépistage. La valeur de l'examen visuel après application de bleu de toluidine dans la détection précoce du cancer de la bouche n'est donc pas connue.

Auto-examen

Il existe peu d'informations sur l'auto-examen de la bouche ou l'éducation sanitaire visant à promouvoir cet auto-examen, surtout chez les personnes à haut risque pour ce cancer. Dans une étude visant à évaluer la faisabilité de l'auto-examen de la bouche en Inde, 36 % des 22 000 personnes, à qui l'on avait appris à s'examiner la bouche, ont effectué le test et parmi les 247 personnes qui se sont rendues à la clinique dans les deux semaines ayant suivi le début de la campagne, 89 pré-cancers et 7 cancers de la bouche ont été détectés [10]. Il n'existe pas d'informations sur la faisabilité et les taux de détection à long terme de l'auto-examen dans le cadre de la détection du cancer de la bouche.

Cytologie orale

Le dépistage par cytologie orale n'a jamais obtenu la même reconnaissance ou la même efficacité que le dépistage cytologique du cancer du col. Il existe des contraintes majeures pour la cytologie exfoliatrice de la bouche comme modalité de dépistage du cancer de la bouche. Premièrement, la lésion doit être vue avant qu'un échantillon ne soit prélevé, afin de prélever un nombre approprié de cellules anormales. Deuxièmement, seul un petit nombre de cellules sont identifiables dans un frottis. En outre, l'interprétation est de nature subjective et il y a des taux élevés de diagnostics faux négatifs avec les leucoplasies [11, 12]. Si

une lésion peut être vue, il est parfois préférable de réaliser une biopsie plutôt que de prélever un échantillon cytologique. C'est pourquoi la cytologie buccale a reçu si peu d'attention et qu'aucune information adéquate n'est disponible sur l'utilité de cette méthode dans le dépistage du cancer de la bouche.

Mise en place

L'organisation de programmes de dépistage du cancer de la bouche basés sur l'examen visuel de la cavité buccale n'est actuellement pas une politique de santé publique recommandée dans les pays à haut risque, en raison du manque d'informations sur la réduction de

l'incidence et de la mortalité et sur le rapport coût/efficacité d'une telle approche [13]. Il est probable que l'essai en Inde fournira des informations utiles à ce sujet à l'avenir [7]. Entre-temps, dans les régions à haut risque, des messages d'éducation sanitaire et une information sur l'auto-examen doivent être régulièrement apportés à travers des campagnes d'informations et des affiches posées dans les centres de santé, les dispensaires et autres établissements, afin d'amener les personnes à haut risque et celles pensant être atteintes d'un pré-cancer de la bouche à se présenter dans des services de détection précoce.

REFERENCES

1. Rodrigues VC, Moss SM, Tuomainen H (1998) Oral cancer in the UK: to screen or not to screen. *Oral Oncol*, 34: 454-465.
2. Sankaranarayanan R (1997) Health care auxiliaries in the detection and prevention of oral cancer. *Oral Oncol*, 33: 149-154.
3. Warnakulasuriya KA, Ekanayake AN, Sivayoham S, Stjernsward J, Pindborg JJ, Sobin LH, Perera KS (1984) Utilization of primary health care workers for early detection of oral cancer and precancer cases in Sri Lanka. *Bull World Health Organ*, 62: 243-250.
4. Mehta FS, Gupta PC, Bhonsle RB, Murti PR, Daftary DK, Pindborg JJ (1986) Detection of oral cancer using basic health workers in an area of high oral cancer incidence in India. *Cancer Detect Prev*, 9: 219-225.
5. Warnakulasuriya KA, Nanayakkara BG (1991) Reproducibility of an oral cancer and precancer detection program using a primary health care model in Sri Lanka. *Cancer Detect Prev*, 15: 331-334.
6. Mathew B, Sankaranarayanan R, Sunilkumar KB, Kuruvila B, Pisani P, Nair MK (1997) Reproducibility and validity of oral visual inspection by trained health workers in the detection of oral precancer and cancer. *Br J Cancer*, 76: 390-394.
7. Sankaranarayanan R, Mathew B, Binu J, Thomas G, Somanathan T, Pisani P, Pandey M, Ramadas K, Najeeb K, Abraham E (2000) Early findings from a community based cluster randomised oral cancer screening intervention trial in Kerala, India. *Cancer*, 88: 664-673.
8. Fernandez Garrote L, Sankaranarayanan R, Lence Anta JJ, Rodriguez Salva A, Parkin DM (1995) An evaluation of the oral cancer control programme in Cuba. *Epidemiology*, 6: 428-431.
9. Martin IC, Kerawala CJ, Reed M (1998) The application of toluidine blue as a diagnostic adjunct in the detection of epithelial dysplasia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 85: 444-446.
10. Mathew B, Sankaranarayanan R, Wesley R, Nair MK (1995) Evaluation of mouth self-examination in the control of oral cancer. *Br J Cancer*, 71: 397-399.
11. Silverman S, Jr, Biliimoria KF, Bhargava K, Mani NJ, Shah RA (1977) Cytologic, histologic and clinical correlations of precancerous and cancerous oral lesions in 57,518 industrial workers of Gujarat, India. *Acta Cytol*, 21: 196-198.
12. Ogden GR, Cowpe JG, Wight AJ (1997) Oral exfoliative cytology: review of methods of assessment. *J Oral Pathol Med*, 26: 201-205.
13. Sankaranarayanan R (2000) Integration of cost-effective early detection programs into the health services of developing countries. *Cancer*, 89: 475-481.

PREVENTION ET DEPISTAGE DU CANCER DE L'ESTOMAC

RESUME

- > La prévention ou l'éradication des infections à *Helicobacter pylori* peuvent contribuer à réduire l'incidence du cancer de l'estomac, en plus d'autres avantages.
- > Manger moins d'aliments salés et plus de fruits et légumes frais a permis de réduire le risque représenté par cette maladie à travers le monde.
- > La détection précoce de lésions précancéreuses au cours de dépistages de la population par radiophotographie et/ou endoscopie améliore le pronostic des patients souffrant de cancer de l'estomac.

Le cancer de l'estomac est l'une des principales causes de décès par cancer dans le monde qui puisse se prêter à la prévention primaire et secondaire. Le cancer de l'estomac devient généralement évident sur le plan clinique à un stade avancé et possède un mauvais pronostic (*Le cancer de l'estomac*, p. 196). L'histoire naturelle de l'adénocarcinome gastrique se caractérise par l'apparition de lésions précancéreuses servant de base à une détection précoce et au traitement qui peuvent améliorer le pronostic.

Depuis des décennies, le cancer de l'estomac était fortement associé à la gastrite. La découverte qu'une infection par une bactérie, *Helicobacter pylori* (*Les infections chroniques*, p. 56), provoquait la

gastrite et jouait un rôle dans l'étiologie du cancer de l'estomac [1, 2] a suggéré qu'il était possible, en se basant sur ces éléments, de réduire de façon significative l'incidence de ce cancer, voire de l'éradiquer. Cependant, l'incidence varie selon les pays et régions ayant la même prévalence d'infection par *H. pylori*, et l'incidence a diminué rapidement dans beaucoup de pays et dans des groupes ethniques spécifiques (Fig. 4.54). Ces observations laissent penser que d'autres facteurs environnementaux, comme le régime alimentaire, jouent un rôle au niveau de la relation de causalité et de ce fait, peut-être, de la prévention.

Infection par *Helicobacter pylori*

Il est possible de déterminer la proportion de cancers de l'estomac imputables à une infection par *H. pylori*. Le "risque attribuable" fait référence à la proportion de cancers de l'estomac qui pourraient en théorie être évités si *H. pylori* disparaissait. Il dépend mathématiquement de la prévalence de *H. pylori* et du risque relatif approché (odds ratio) liant *H. pylori* au cancer de l'estomac. De ce fait, le risque calculé attribuable à *H. pylori* est de 40 à 70 %. Il est possible que ce chiffre sous-estime le véritable risque attribuable à *H. pylori* (une étude portant sur des patients japonais a montré que les personnes infectées par *H. pylori* développaient un cancer de l'estomac, contrairement aux personnes non infectées [3]). En outre, un des inconvénients de l'utilisation du

"risque attribuable" dans ce contexte est que, même si le fait de ne jamais être infecté par *H. pylori* réduit probablement de façon très importante le risque de développer un cancer de l'estomac plus tard, il n'est toujours pas sûr que la guérison d'une infection chronique par *H. pylori* existante aurait le même effet.

Etant donné la longue période de latence entre le moment de l'infection et le développement du cancer chez le faible pourcentage de patients infectés, il sera difficile de prouver que la guérison d'une infection empêche la formation d'un cancer. Aucune étude n'y est encore parvenue. Dans une petite étude japonaise non randomisée, les patients ont subi une résection endoscopique pour un cancer précoce de l'estomac, suivie d'un traitement contre *H. pylori* et d'une guérison. Aucun nouveau cancer ne s'est développé après un suivi de trois ans chez les personnes guéries de l'infection (0/65) par rapport au taux d'incidence de 9 % de nouveaux cancers de l'estomac de type intestinal (6/67) dans le groupe non traité contre *H. pylori* [4]. De petites études japonaises non randomisées ont montré que le risque de transformation maligne des adénomes gastriques était réduit après la guérison d'une infection. Au contraire, dans d'autres études, l'éradication de *H. pylori* chez les patients souffrant de dysplasie légère et modérée n'a pas entraîné de réduction significative de l'évolution de la dysplasie vers un cancer de l'estomac. Dans l'ensemble, on ne



Fig. 4.53 Endoscopie montrant un carcinome gastrique précoce (type superficiel en relief et type superficiel déprimé) chez un patient âgé de 59 ans (A) et après chromoendoscopie au bleu de méthylène (B), obtenue grâce à un vidéogastroscope (C).

pense pas qu'une dysplasie ou une métaplasie intestinale régresse de façon significative après la guérison d'une infection par *H. pylori*, et le problème des erreurs d'échantillonnage fait qu'il reste peu probable que des études s'appuyant sur des biopsies endoscopiques puissent un jour répondre à cette question.

Il existe d'autres considérations relatives à ce problème. Le déterminant principal de la rentabilité du dépistage et/ou du traitement de *H. pylori* est la réduction de l'incidence du cancer après la guérison d'une infection ; plus la réduction est importante, plus le dépistage devient rentable [5, 6]. Les facteurs qui influencent les stratégies de dépistage sont la prévalence de *H. pylori* dans la population et le besoin de se concentrer sur les personnes plus âgées. Le paradoxe réside dans le fait que ce seront peut-être les personnes plus jeunes qui en tireront le plus grand bénéfice, alors que le dépistage et le traitement sont chez eux moins rentables. Le bénéfice en termes d'espérance de vie devient négligeable chez les personnes plus âgées en raison de comorbidités associées. Des analyses publiées suggèrent des scénarios favorables dans le cas où le dépistage et la guérison d'infection par *H. pylori* chez les personnes âgées de 40 à 50 ans à haut risque de développer un cancer de l'estomac réduirait ce risque d'au moins 30 % [6]. Cependant, dans une population à haut risque, la plupart des personnes infectées par *H. pylori* développent une gastrite atrophique à l'âge de 40 ans et il n'existe pas de preuves que la guérison de l'infection à ce stade réduise le risque de cancer. Néanmoins, guérir une infection par *H. pylori* permet aussi d'éliminer les ulcères duodénaux et gastriques, types de lymphomes associés à cette pathologie, et jusqu'à 10 % des cas de dyspepsie, et d'empêcher la transmission de l'infection. Le développement d'un vaccin contre les infections par *H. pylori* et peut-être aussi pour guérir les infections actives suscite un grand intérêt [7, 8]. Cela a été montré lors d'expérimentations chez l'animal : les candidats vaccins ont été identifiés et des essais cliniques sont sur le point de commencer. Un vaccin efficace serait le

seul moyen pratique d'éliminer les infections par *H. pylori* dans les pays en développement où l'incidence de cette infection et le fardeau de cette maladie sont les plus importants.

Rôle des facteurs alimentaires

Les facteurs de risque alimentaires concernés ont été considérablement étudiés au cours d'études épidémiologiques observationnelles. La plupart des études portant sur les facteurs alimentaires concernés dans le cancer de l'estomac ont précédé la découverte du rôle de *H. pylori*. Cependant, on pense que le régime alimentaire est un facteur essentiel dans l'évolution de la gastrite superficielle vers une gastrite atrophique chronique chez les personnes infectées par *H. pylori*. Plusieurs observations ont montré que certains aliments avaient un rôle préventif [9, 10]. Une relation inverse entre le cancer de l'estomac et la consommation régulière de fruits et légumes frais a été observée dans de nombreuses études cas-témoins et études prospectives menées dans plusieurs pays. Les personnes mangeant de 5 à 20 fruits et de 5 à 20 légumes crus par semaine réduisent leur risque de cancer de l'estomac de moitié [11]. En outre, l'ail et l'oignon ont été associés à un risque plus faible de cancer de l'estomac dans plusieurs pays. Les fruits et légumes sont sources de beaucoup d'antioxydants comme l' α -tocophérol, le β -carotène, la vitamine E et la vitamine C. Cependant, une étude menée en Finlande pendant cinq ans n'a montré aucun impact des compléments alimentaires comme l' α -tocophérol et le β -carotène sur l'apparition de changements néoplasiques au niveau de l'estomac chez des hommes d'âge mûr, fumeurs, et souffrant de gastrite atrophique [12]. La consommation de vitamine C est associée à une réduction d'environ 50 % du risque de cancer de l'estomac [11, 13], bien qu'un complément de vitamine C ne semble pas réduire l'incidence de ce cancer parmi les patients ayant une métaplasie intestinale pré-existante.

Une consommation prolongée d'aliments salés, marinés ou fumés augmente le risque de cancer de l'estomac. Ces ali-

ments ont une forte teneur en sel et en nitrates et contiennent peu d'antioxydants en raison de leur long stockage à température ambiante avant consommation. Un régime trop riche en sel a été associé à l'atrophie gastrique chez l'animal et accélère probablement l'atrophie gastrique chez l'homme. Au Japon, la corrélation entre la consommation de sel et le cancer de l'estomac est fonction du gradient de cette consommation. Des corrélations similaires entre la consommation de sel et le cancer de l'estomac ont été observées dans d'autres pays. Une augmentation de la consommation par personne de fruits et légumes associée à une réduction de la consommation d'aliments salés ont accompagné la diminution de la mortalité liée au cancer de l'estomac au Japon. Les aliments riches en glucides ont été eux aussi associés à un risque accru de cancer de l'estomac. Cependant, la consommation d'aliments riches en glucides se confond avec une consommation élevée de sel et une consommation réduite de fruits et légumes. Malgré les implications de certaines études chez l'animal, il n'a pas été montré que les aliments riches en nitrates, en nitrites et en amines secondaires représentaient des risques indépendants significatifs. La généralisation de la réfrigération a été associée à une diminution des cancers de l'estomac, qui est probablement liée à un remplacement des méthodes de conservation d'aliments plus traditionnels comme le salage et la marinade, et à une disponibilité des fruits et des légumes frais tout au long de l'année. Il n'y a cependant pas eu d'essais d'intervention montrant qu'une modification spécifique du régime alimentaire réduisait l'incidence du cancer de l'estomac.

Prévention secondaire : dépistage

Le dépistage du cancer de l'estomac est pratiqué au Japon depuis 1963. Un dépistage annuel par radiophotographie à sept films ou par endoscopie (Encadré : *Dépistage du cancer de l'estomac au Japon*, p. 179) a été recommandé pour les personnes de 50 ans et plus bien que ce dépistage soit controversé. Il a été rapporté que les taux de faux négatifs étaient

DEPISTAGE DU CANCER DE L'ESTOMAC AU JAPON

Il existe une longue histoire de dépistage du cancer de l'estomac au Japon. Le dépistage par radiographie indirecte a commencé vers 1960 et s'inscrivait dans la "Loi sur la santé et le service médical pour les personnes âgées" depuis 1983. Le Ministère de la Santé et du Bien-Etre a rapporté qu'en 1997, 4 273 000 habitants avaient participé à des programmes de dépistage proposés par les gouvernements locaux dans le cadre de cette loi. De plus, le système japonais qui prévoit un visite médicale complète annuelle sur le lieu de travail a favorisé le dépistage ; environ 16,7 % des 6 759 000 employés estimés ont été dépistés pour le cancer de l'estomac en 1997. En outre, le dépistage du cancer de l'estomac est également effectué au cours d'une procédure de "cale sèche humaine", qui inclut la prise de la tension, une analyse d'urine, une radiographie des poumons et une radiographie de l'estomac.

De ce fait, on estime qu'au moins 11 032 000 personnes (8,7 % de la population japonaise) ont participé à un dépistage du cancer de l'estomac en 1997.

La principale technique utilisée pour dépister le cancer de l'estomac au Japon est la radiographie indirecte en double contraste, "double" faisant référence au baryum et à l'air. Lorsque le baryum est avalé, une petite quantité d'air parvient également dans l'estomac. Le baryum est un produit de contraste positif et l'air un produit de contraste négatif ; ceci permet de visualiser les motifs morphologiques détaillés de la surface de l'estomac. Cet examen est généralement réalisé dans une unité mobile spéciale équipée d'un

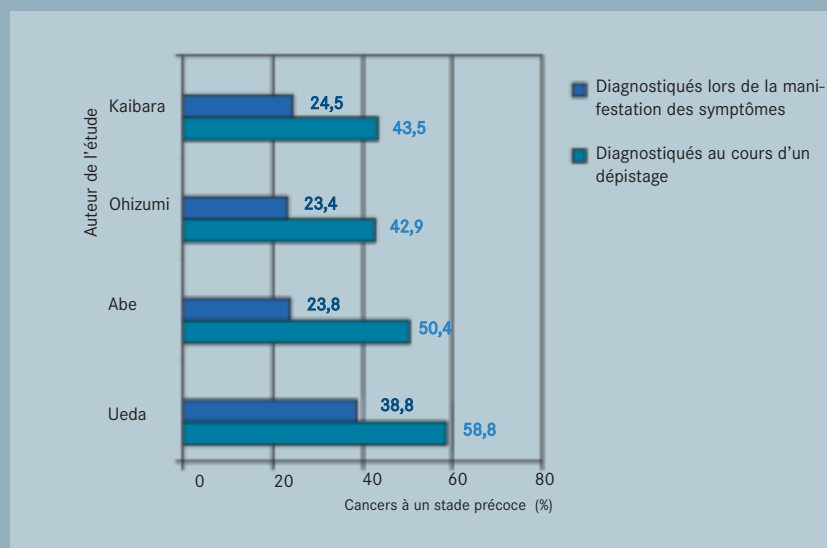


Fig. 4.55 Pourcentage des tumeurs détectées à un stade précoce chez les patients chez qui un cancer de l'estomac a été diagnostiqué, soit au cours d'un programme de dépistage, soit lors de la manifestation des symptômes.

appareil de radiophotographie. Ceci permet aux gens de participer à un dépistage près de chez eux ou de leur lieu de travail. Sept radiographies sont généralement prises selon la procédure standard de la Société japonaise de gastro-entérologie. Les relations enregistrées entre les participants au dépistage et les listes des registres du cancer de la population indiquent que la sensibilité et la spécificité de la radiographie indirecte par amplificateur de luminance étaient de 88,5 % et de 92,0 %, respectivement (Murakami R et coll., *Cancer* 65: 1255-1260, 1990).

La mesure des taux de pepsinogène sérique I et II a récemment été introduite au Japon comme méthode complémentaire dans le dépistage du cancer de l'estomac (Miki K, *Annual Report 1997 of the research committee of studies on study of gastric cancer screening system using serum pepsinogen test*, 1998). Cependant, aucune évaluation épidémiologique bien conçue portant sur l'efficacité de la mesure du pepsinogène n'a encore été réalisée.

Des essais randomisés et contrôlés pour évaluer l'efficacité réelle du dépistage du cancer de l'estomac n'ont pas encore été menés au Japon. D'autres types d'études ont toutefois été réalisés, comme des études cas-témoins, des études de cohorte et des analyses des tendances chronologiques, afin d'évaluer l'efficacité réelle du dépistage du cancer de l'estomac (Hisamichi S et coll., *Evaluation of mass screening program for stomach cancer in Japan*, in *UICC Cancer Screening*, eds. Miller AB et al., Cambridge University Press, 1991; Inaba S et al., *Evaluation of a screening program on reduction of gastric cancer mortality in Japan: Preliminary results from a cohort study*. *Prev Med*, 29: 102-106, 1999). La plupart des Japonais sont persuadés que le dépistage est bénéfique. Il se peut que cette confiance soit due en partie au succès des programmes de dépistage de la tuberculose dans les décennies ayant suivi la deuxième Guerre Mondiale.

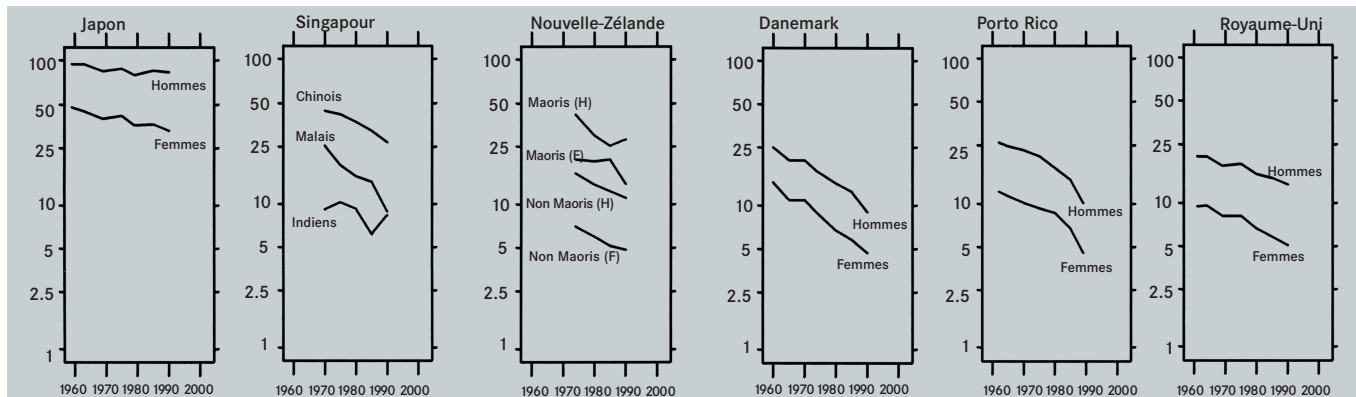


Fig. 4.54 L'incidence du cancer de l'estomac diminue dans le monde entier. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer* 37, suppl., 8: S4-66.

de 19 % pour la gastroscopie et allaient jusqu'à 40 % pour la radiophotographie. Le dépistage au Japon a augmenté d'environ 50 % la proportion de tumeurs détectées à un stade précoce. Le pronostic des patients souffrant d'un cancer de l'estomac détecté par un dépistage est meilleur que celui des patients dont le cancer a été découvert par d'autres moyens [14]. La détection du cancer à un stade précoce améliore certainement les chances de survie ; le taux de survie à cinq ans après traitement chirurgical est plus élevé pour un cancer précoce de l'estomac (99,2 %) que pour un cancer non précoce (48,5 %). La survie globale à cinq ans est passée de 20 % en 1965 à 40 % en 1992. Aux Etats-Unis et dans d'autres pays de l'ouest, le taux de survie à cinq ans dans le cas d'un cancer de l'estomac est resté stable à 20 % pendant la même période.

Le dépistage est l'explication la plus probable de l'amélioration de la survie mais une réduction de l'incidence ne peut être

attribuée au dépistage. Le Ministère de la Santé et du Bien-Etre au Japon a déterminé qu'un programme de dépistage de la population par bouillie barytée n'incluait que 7 à 13 % de la population âgée de plus de 40 ans. On peut ainsi en conclure que le programme de dépistage officiel de la population au Japon ne détecte qu'une faible proportion de cancers de l'estomac (10 à 15 %). Les cas restants sont identifiés suite aux symptômes qu'ils provoquent. Le dépistage du cancer de l'estomac n'a pas été évalué dans le cadre d'une étude prospective et contrôlée.

En dehors du Japon, les données concernant l'efficacité du dépistage sont contradictoires. Au nord-est de l'Italie, dans une région où le taux d'incidence est modéré, une surveillance des patients souffrant de lésions gastriques dysplasiques a été mise en place. Les trois-quarts des cancers détectés au cours d'un programme de surveillance de prévention secondaire ont été considérés comme des cancers précoces de l'estomac. Ceci contredit les résultats

d'une étude cas-témoins menée au Venezuela, qui n'a pas montré de réduction de la mortalité chez les personnes dépistées par radiographie [15, 16].

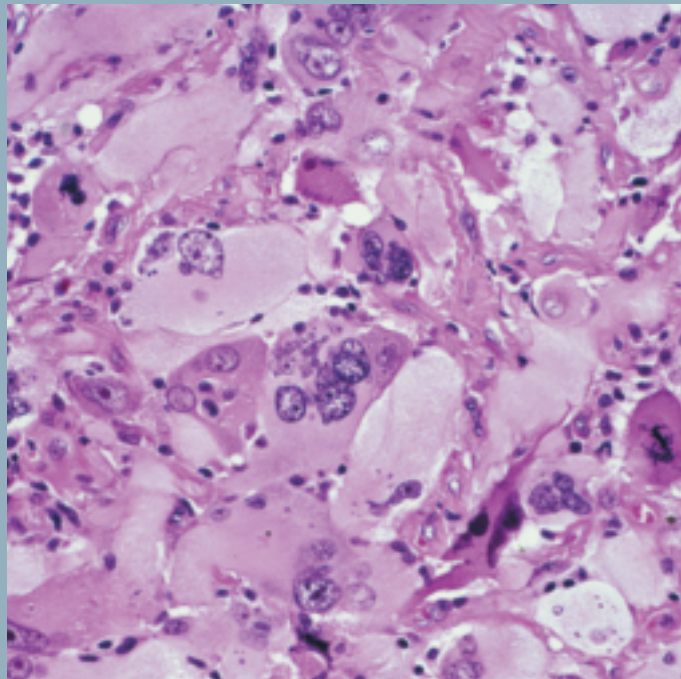
Dans les pays ayant une forte incidence de cancer de l'estomac, il est essentiel de promouvoir une prévention primaire, afin de réduire le fardeau que représente la maladie. La pathogenèse du cancer de l'estomac est plurifactorielle, et même si le facteur de risque le plus important est éliminé, cela ne garantit pas une réduction immédiate ou seulement rapide du risque de cancer. Le dépistage et le traitement de *H. pylori* dans les régions à forte incidence devraient être associés à des modifications du régime alimentaire. Le dépistage du cancer de l'estomac dans la population n'est pas approprié dans les pays où le taux d'incidence est faible.

REFERENCES

1. Asaka M, Kimura T, Kato M, Kudo M, Miki K, Ogoshi K, Kato T, Tatsuta M, Graham DY (1994) Possible role of *Helicobacter pylori* infection in early gastric cancer development. *Cancer*, 73: 2691-2694.
2. Graham DY (2000) *Helicobacter pylori* infection is the primary cause of gastric cancer. *J Gastroenterol*, 35 Suppl 12: 90-97.
3. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ (2001) *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med*, 345: 784-789.
4. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, Sasaki N, Haruma K, Sumii K, Kajiyama G (1997) Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6: 639-642.
5. Parsonnet J, Harris RA, Hack HM, Owens DK (1996) Modelling cost-effectiveness of *Helicobacter pylori* screening to prevent gastric cancer: a mandate for clinical trials. *Lancet*, 348: 150-154.
6. Sonnenberg A, Inadomi JM (1998) Review article: Medical decision models of *Helicobacter pylori* therapy to prevent gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*, 12 Suppl 1: 111-121.
7. Hatzifoti C, Wren BW, Morrow WJ (2000) *Helicobacter pylori* vaccine strategies—triggering a gut reaction. *Immunol Today*, 21: 615-619.
8. Cortes-Theulaz I (2000) Vaccination against *Helicobacter pylori*. *Recent Results Cancer Res*, 156: 55-59.
9. Ogimoto I, Shibata A, Fukuda K (2000) World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research 1997 recommendations: applicability to digestive tract cancer in Japan. *Cancer Causes Control*, 11: 9-23.
10. Berglund G, Hill MJ, Caygill CP, Farinati F, Giacosa A, De Koster E, Reed PI, Sobrinho-Simoes M, Stockbrugger R (1997) Consensus statement on diet and gastric cancer. Gastric Cancer Panel. *Eur J Cancer Prev*, 6: 404-407.
11. Correa P, Malcom G, Schmidt B, Fontham E, Ruiz B, Bravo JC, Bravo LE, Zarama G, Realpe JL (1998) Review article: Antioxidant micronutrients and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther*, 12 Suppl 1: 73-82.
12. Varis K, Taylor PR, Sipponen P, Samloff IM, Heinonen OP, Albanes D, Harkonen M, Huttunen JK, Laxen F, Virtamo J (1998) Gastric cancer and premalignant lesions in atrophic gastritis: a controlled trial on the effect of supplementation with alpha-tocopherol and beta-carotene. The Helsinki Gastritis Study Group. *Scand J Gastroenterol*, 33: 294-300.
13. Youn HS, Ko GH, Chung MH, Lee WK, Cho MJ, Rhee KH (1996) Pathogenesis and prevention of stomach cancer. *J Korean Med Sci*, 11: 373-385.
14. Hanazaki K, Sodeyama H, Wakabayashi M, Miyazawa M, Yokoyama S, Sode Y, Kawamura N, Miyazaki T, Ohtsuka M (1997) Surgical treatment of gastric cancer detected by mass screening. *Hepatogastroenterology*, 44: 1126-1132.
15. Pisani P, Oliver WE, Parkin DM, Alvarez N, Vivas J (1994) Case-control study of gastric cancer screening in Venezuela. *Br J Cancer*, 69: 1102-1105.
16. Pisani P, Parkin DM (1996) Screening for gastric cancer. *Cancer Treat Res*, 86: 113-119.

Les cancers humains selon la localisation organique

Des tumeurs malignes peuvent se développer dans n'importe quel organe, à partir de types de cellules toujours activement engagées dans la réplication. La nomenclature fait référence au tissu d'origine : les carcinomes sont dérivés du tissu épithélial, les sarcomes des tissus mous et de l'os, les gliomes du cerveau, les leucémies et les lymphomes des tissus hématopoïétiques et lymphatiques. Les carcinomes sont de loin le type de cancer le plus fréquent. Indépendamment du site affecté, la transformation maligne est un processus en plusieurs étapes impliquant l'accumulation séquentielle d'altérations génétiques. Cependant, les types d'oncogènes ou de gènes suppresseurs impliqués et la séquence d'amplification ou de mutation varient beaucoup selon les différents organes et cellules cibles. La susceptibilité aux facteurs cancérogènes peut dépendre de la capacité à métaboliser les cancérogènes chimiques, à réparer efficacement les lésions de l'ADN ou à entretenir des infections chroniques. On observe aussi des variations importantes en matière de réponse au traitement et d'issue clinique globale.



LE CANCER DU POUMON

RESUME

- > Le cancer du poumon est la tumeur la plus répandue dans le monde avec 900 000 nouveaux cas chaque année chez l'homme et 330 000 chez la femme. Il constitue la première cause de décès par cancer.
- > Chez l'homme, plus de 80% des cas de cancer du poumon sont causés par le tabagisme ; chez la femme, le risque attribuable est moindre (environ 70 % en Europe du Nord, 45 % pour l'ensemble du globe).
- > Certaines expositions professionnelles et la pollution de l'air (y compris la fumée de tabac dans l'environnement) apportent une contribution mineure à l'incidence de ce cancer.
- > Aucune procédure de dépistage n'a été mise en place dans la population.
- > Aucun traitement efficace n'existe; le taux de survie à cinq ans des patients atteints de cancer du poumon est inférieur à 15 %.

Définition

Les cancers du poumon sont presque exclusivement des carcinomes, ces tumeurs se formant à partir de l'épithélium de la trachée, des bronches ou des poumons. Il en existe plusieurs types histologiques, les plus courants étant le carcinome épidermoïde, l'adénocarcinome et le carcinome à petites cellules (en grain d'avoine).

Epidémiologie

Le cancer du poumon est la maladie maligne la plus courante dans le monde et la principale cause de décès par cancer, en particulier chez l'homme. Jusqu'au début du 20^e siècle, il s'agissait d'une maladie rare. Depuis, l'incidence du cancer du poumon a augmenté rapidement et on compte aujourd'hui d'après les estimations 901 746 nouveaux cas chaque année chez l'homme et 337 115 nouveaux cas chez la femme [1].

Les taux d'incidence les plus élevés (plus de 100 cas pour 100 000 habitants) sont enregistrés chez les Afro-américains de la Nouvelle-Orléans, Etats-Unis, et chez les

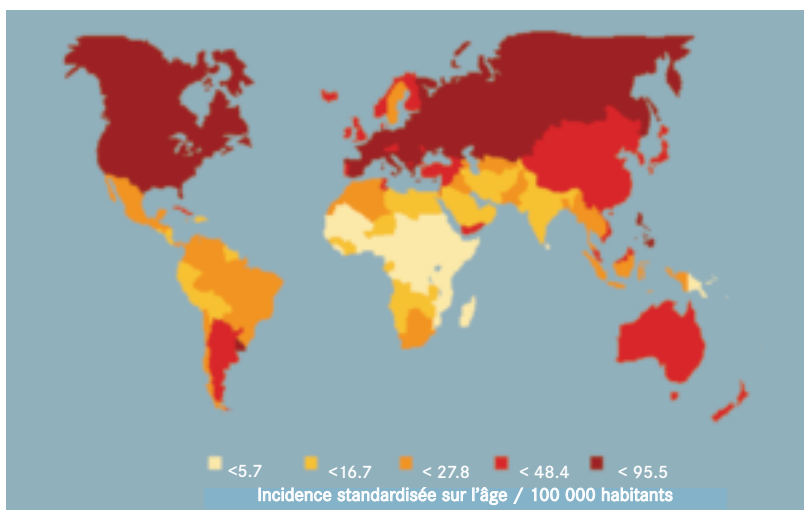


Fig. 5.1 Incidence mondiale du cancer du poumon chez l'homme. C'est en Europe que l'incidence est la plus forte, en particulier en Europe de l'Est, ainsi qu'en Amérique du Nord et en Australie

Maoris de Nouvelle-Zélande ; ils sont suivis par les taux d'incidence enregistrés au Royaume-Uni et aux Pays-Bas. Les taux d'incidence les plus faibles sont enregistrés en Afrique et dans le Sud de l'Asie [2] (Fig. 5.1). Les taux d'incidence chez la femme sont élevés aux Etats-Unis, au Canada, au Danemark et au Royaume-Uni mais ils sont plus faibles en France, au Japon et en Espagne, pays dans lesquels la prévalence du tabagisme chez la femme n'a augmenté que récemment. Les taux les plus faibles (moins de 3 cas pour 100 000 habitants) sont enregistrés en Afrique et en Inde. Dans la plupart des pays, l'incidence du cancer du poumon augmente dans les classes socio-économiques les plus basses ; ce phénomène s'explique dans une large mesure par les variations de la prévalence du tabagisme. Après avoir augmenté de manière spectaculaire depuis début du siècle, la mortalité par cancer du poumon chez l'homme est actuellement en diminution dans plusieurs pays, notamment aux Etats-Unis, au Royaume-Uni et en Finlande (Fig. 5.4).

Etiologie

Les schémas géographiques et chronologiques de l'incidence du cancer du poumon sont en très grande partie déter-

minés par la consommation de tabac. L'association qui existe entre le cancer du poumon et le tabagisme est probablement la relation la plus intensément étudiée en épidémiologie. Le tabagisme est responsable du cancer du poumon. Une augmentation de la consommation de tabac est suivie parallèlement, quelque vingt années plus tard, par une augmentation de l'incidence du cancer du poumon, de même qu'une diminution de la consommation (par exemple une grande proportion de fumeurs arrêtant de fumer) est suivie d'une diminution de cette incidence. Chez l'homme comme chez la femme, l'incidence de cancer du poumon est faible avant l'âge de 40 ans, puis augmente jusqu'à l'âge de 70 ans. La situation en Chine semble différente, étant donné les taux relativement élevés de cancer du poumon (en particulier d'adénocarcinome) enregistrés chez les femmes chinoises, malgré une faible prévalence du tabagisme.

L'association entre cancer du poumon et tabagisme a été démontrée dans les années 1950. Elle est reconnue par les autorités sanitaires et de réglementation depuis le milieu des années 1960. Le risque de cancer du poumon chez les fumeurs par rapport à ce même risque

chez les non-fumeurs est de l'ordre de 8 à 15 fois plus élevé chez l'homme et de 2 à 10 fois plus élevé chez la femme. Ce risque global reflète la contribution des différents aspects de la consommation de tabac : âge au début, consommation moyenne, durée du tabagisme, temps écoulé depuis l'arrêt du tabagisme, type de produit du tabac consommé et type d'inhalation, la durée du tabagisme constituant le facteur dominant. En effet, alors que les risques de cancer du poumon augmentent rapidement parallèlement à l'augmentation du nombre de cigarettes fumées chaque jour, les tendances rapportées en relation avec la durée du tabagisme sont encore plus marquées. Ces observations sont globalement concordantes pour les hommes provenant d'origines diverses, y compris des Etats-Unis, du Royaume-Uni et de Chine. Dans les populations fumant beaucoup et depuis longtemps, la proportion de cas de cancer du poumon attribuables au tabagisme est de l'ordre de 90 % [3].

Par rapport aux fumeurs qui continuent de fumer, le risque supplémentaire diminue rapidement chez les anciens fumeurs, environ cinq ans après qu'ils aient arrêté de fumer, bien qu'un petit risque supplémentaire persiste même longtemps après. Le risque de cancer du poumon est légèrement inférieur chez les fumeurs consommant des cigarettes à faible teneur en goudron et à faible teneur en nicotine par rapport aux autres fumeurs, bien que les premiers tendent à compenser la moindre

teneur en nicotine en inhalant plus profondément la fumée ou en consommant plus de cigarettes. Une réduction relative du risque a aussi été observée chez les fumeurs consommant depuis longtemps des cigarettes à filtre par rapport aux fumeurs consommant des cigarettes sans filtre. Les consommateurs de cigarettes brunes (séchées à l'air) ont un risque deux à trois fois supérieur de cancer du poumon par rapport aux fumeurs de cigarettes blondes (séchées à l'air chaud). Une relation de cause à effet a aussi été démontrée pour les consommateurs de cigares, cigarrillos et les utilisateurs de pipes, bidis et pipes à eau.

Une association entre l'exposition passive à la fumée et le risque de cancer du poumon chez les non-fumeurs a été démontrée dans plusieurs études cas-témoins et dans plusieurs études de cohortes (Fig. 5.9). D'une manière générale, ces études portent sur l'exposition environnementale au tabac à domicile sur le lieu de travail ou dans les deux endroits à la fois. Dans de nombreux cas, l'augmentation du risque enregistrée est à la limite de la signification statistique, et parfois elle y est inférieure. Cependant, une relation de cause à effet a été reconnue, fondée sur des résultats concordants et en tenant compte de la plausibilité biologique (à savoir l'activité cancérigène établie de la fumée de tabac). L'amplitude du risque est de l'ordre de 15 à 20 % [4]. Des expositions professionnelles sont



Fig. 5.2 L'incidence du cancer du poumon provoqué par le tabagisme chez la femme connaît une augmentation alarmante dans de nombreux pays.



Fig. 5.3 Le tabagisme est la principale cause du cancer du poumon. Campagne "Chaque cigarette vous est nocive", Australie.

associées à un risque accru de cancer du poumon plus qu'à tout autre type de tumeur (*Les expositions professionnelles*, p. 33). Pour de nombreuses expositions sur le lieu de travail associées à un risque

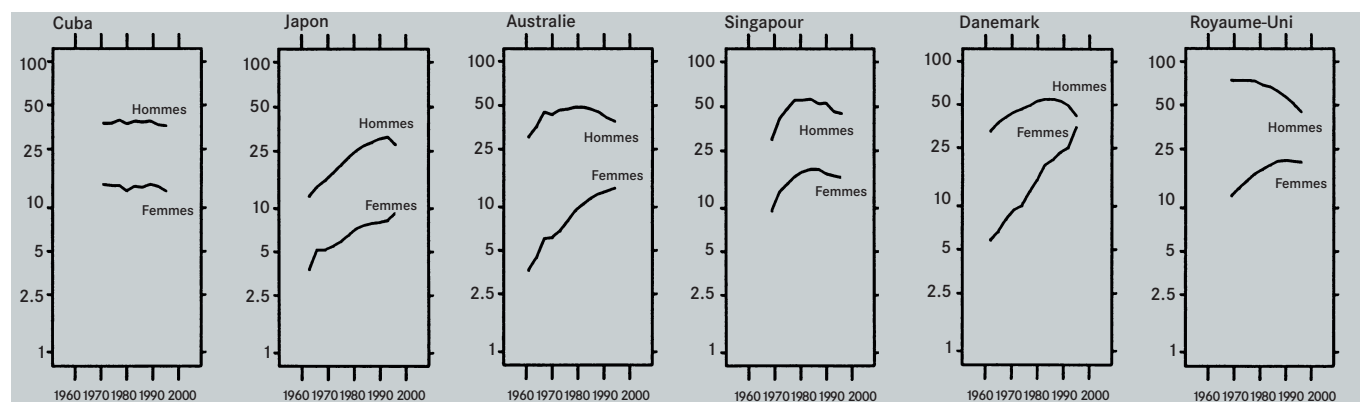


Fig. 5.4 Tendances de la mortalité lié au cancer du poumon chez l'homme et chez la femme. Les pays dans lesquels le tabagisme s'est établi en premier sont aussi les premiers à présenter une diminution de la mortalité après réduction de la prévalence du tabagisme.

D.M. Parkin *et al.* (2001) *Eur J Cancer* 37 Suppl. 8: S4 - 66.

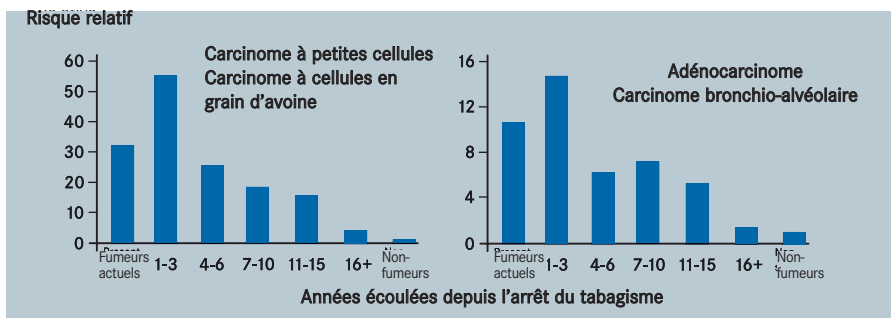


Fig. 5.5 Le risque relatif de cancer du poumon est nettement inférieur cinq ans après l'arrêt du tabagisme et il continue à diminuer dans le temps (par rapport aux personnes continuant à fumer).

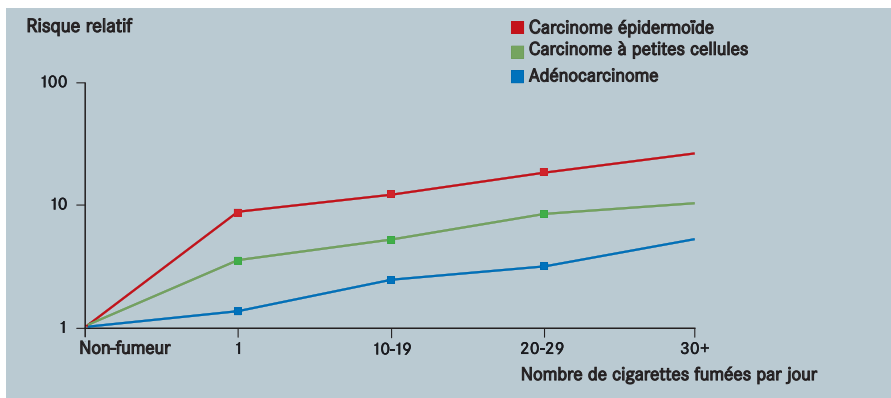


Fig. 5.6 Risque relatif des principaux types histologiques de cancer en fonction de la consommation moyenne de cigarettes.

élevé de cancer du poumon, le ou les agents spécifiques responsables de l'augmentation du risque ont été identifiés. Le risque de cancer du poumon et de mésothéliome (tumeur maligne de la plèvre) est accru dans diverses professions impliquant une exposition à divers types d'amiante. Une caractéristique du cancer du poumon lié à l'amiante est sa relation de synergie avec le tabagisme : le risque est multiplié pour les personnes qui fument et qui sont aussi exposées à l'amiante. Ce phénomène a été enregistré en relation avec d'autres cancers du poumon professionnels. Les survivants d'attaques atomiques et les patients traités par radiothérapie présentent eux aussi un risque accru de cancer du poumon. Bien que l'ampleur du risque accru soit modérée (risque relatif 1,5 à 2 pour une exposition cumulée dépassant 100 rads), le nombre de cas supplémentaires de cancer du poumon dépasse de beaucoup celui d'autres néoplasies. Il a été observé que les

mineurs travaillant sous terre et exposés au radon radioactif et à ses produits de désintégration présentent un risque accru de cancer du poumon [5, 6]. L'exposition au radon à l'intérieur des habitations est associée à une augmentation marginale du risque de cancer du poumon.

Les indications montrant que les taux de cancer du poumon sont plus élevés dans les villes que dans les zones rurales sont nombreuses [7]. La pollution atmosphérique urbaine est un facteur de risque de cancer du poumon et le risque supplémentaire pourrait être de l'ordre de 50 % (*La pollution environnementale*, p. 39). Deux sources notables de pollution à l'intérieur des habitations sont l'utilisation de chauffage au charbon sans système d'évacuation adapté (par exemple *kang* dans le Nord-Est de la Chine) et la cuisson à température élevée avec des huiles végétales non raffinées, comme l'huile de colza (couramment utilisée dans plusieurs

régions de la Chine). Les niveaux de benzo[a]pyrène rapportés à l'intérieur des habitations dans ces circonstances sont très élevés [8]. La pollution de l'air intérieur est une cause majeure de cancer du poumon chez les femmes chinoises dont les taux de cancer du poumon sont très élevés malgré une faible prévalence du tabagisme.

On dispose d'indications convaincantes qu'une alimentation riche en légumes et en fruits a un effet protecteur contre le cancer du poumon [9]. Les sujets qui en consomment le plus ont un risque de cancer du poumon environ 50 % inférieur à celui des sujets qui en consomment le moins.

Détection

L'étude cytologique de crachats et la radiologie [radiographie du thorax et tomodensitométrie (TDM)] sont les seules méthodes non invasives de détection du cancer du poumon à un stade précoce. La sensibilité est variable en fonction du type histologique (elle est plus élevée pour les carcinomes à petites cellules et pour les carcinomes épidermoïdes), de la taille et de l'emplacement de la tumeur [10]. L'étude cytologique de crachats peut être adaptée à certains groupes ou individus clairement définis comme présentant un risque de cancer du poumon. Il n'existe cependant actuellement aucune procédure praticable et efficace pour permettre le dépistage du cancer du poumon dans la population.

Les signes et les symptômes du cancer du poumon dépendent de l'emplacement de la tumeur, de son étendue et des effets de la croissance métastatique. Pour de nombreux patients, le diagnostic est fondé sur une lésion asymptomatique découverte incidemment sur une radiographie. Les symptômes indiquant une tumeur primitive incluent une fatigue, une diminution de l'activité, une toux persistante, une respiration difficile, une douleur thoracique, une diminution de l'appétit et une perte de poids. L'enrouement, résultat d'une lésion récurrente du nerf laryngé, peut être provoqué par des lésions situées à gauche, et le syndrome de la veine cave supérieure par des lésions situées à droite. Une respiration sifflante et un stri-

dor peuvent aussi apparaître aux stades avancés. La croissance continue de la tumeur peut entraîner un poumon collabé, une pneumonie et la formation d'abcès. Chez certains patients atteints de cancer du poumon, ce sont les dépôts métastatiques qui sont la cause des premiers symptômes; la majorité des cas de cancer du poumon sont diagnostiqués à un stade avancé de la maladie localement ou présentent déjà des métastases à distance ; les sites de métastase courants sont les ganglions lymphatiques médiastinaux et sus-claviculaires, le foie, les glandes surrénales, le cerveau, les poumons, la plèvre et le péricarde. Plus rarement, le diagnostic peut être fondé sur un syndrome paranéoplasique (signes et symptômes non produits par l'effet direct d'une tumeur ou de sa métastase), comme le syndrome de sécrétion inappropriée de l'hormone anti-diurétique dans le cas des cancers du poumon à petites cellules. Les procédures de diagnostic sont la radiographie du thorax, la bronchoscopie et l'analyse de crachats, ainsi que la TDM et la résonance magnétique nucléaire. La TDM est utilisée pour la détection de métastases dans le foie et dans les glandes surrénales. Le diagnostic par examen clinique et par imagerie est habituellement confirmé par l'examen histologique de biopsies réalisées sous endoscopie par fibre optique ou prélèvement opératoire. La technique de ponction

et aspiration percutanées à l'aiguille fine peut être utilisée pour le diagnostic de tumeurs péri-phériques ou lorsque les résultats de la bronchoscopie ne sont pas concluants. L'utilisation complémentaire de la TDM spirale pour le dépistage pourrait améliorer la solidité de la détection précoce du cancer du poumon de tout type de cellule [11]. Cependant, de nombreux cas de cancer du poumon, en particulier tardivement dans la vie et dans les pays pauvres, sont diagnostiqués uniquement sur la base des signes cliniques et la radiologiques.

Pathologie et génétique

Les principaux types histologiques de cancer du poumon sont le carcinome épidermoïde, l'adénocarcinome, le carcinome à grandes cellules et le carcinome à petites cellules. Les trois premiers sont aussi désignés par le terme de carcinomes du poumon "non à petites cellules". En Amérique du Nord et en Europe, au cours de ces 20 dernières années, la proportion de carcinomes épidermoïdes, auparavant le type de carcinome dominant, a diminué, alors que le nombre de cas d'adénocarcinome a augmenté chez les deux sexes. Le carcinome épidermoïde provient le plus souvent des bronches proximales et est associé à une métaplasie épidermoïde. Ce type de tumeur est très fortement associé au tabagisme et constitue le type le plus

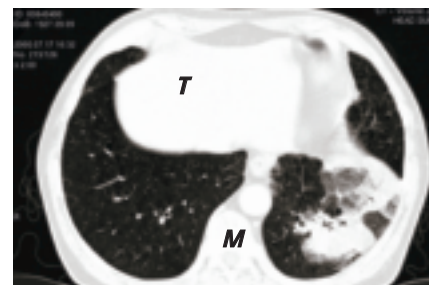


Fig. 5.7 Tumeur pulmonaire observée en tomographie assistée par ordinateur. T = tumeur, M = médiastin.

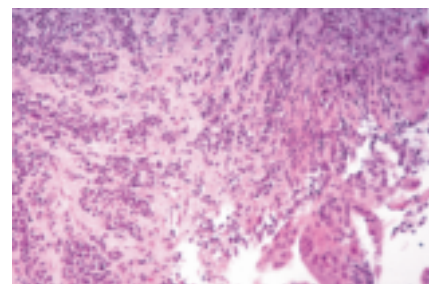


Fig. 5.8 Biopsie d'un carcinome pulmonaire à petites cellules, présentant une prolifération monomorphe de petites cellules cancéreuses dotées de noyaux denses et d'un cytoplasme mal défini, envahissant les régions profondes de la paroi bronchique.

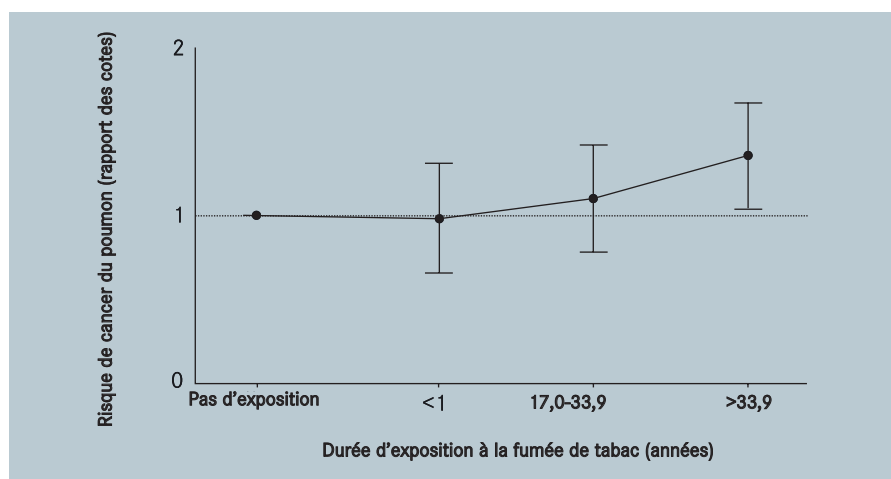


Fig. 5.9 Risque relatif de cancer du poumon (odds ratio) chez les non-fumeurs par exposition cumulée à la fumée de tabac ambiante à cause du conjoint et sur le lieu de travail. Analyse groupée des données de deux études réalisées aux Etats-Unis et en Europe.

courant de cancer dans de nombreuses populations. Il a tendance à progresser lentement, trois à quatre ans étant nécessaires pour l'évolution d'une lésion *in situ* à une tumeur cliniquement apparente. L'adénocarcinome est moins fortement associé au tabagisme. Cette tumeur, souvent d'origine périphérique, peut se présenter sous forme d'un nodule périphérique solitaire, d'une atteinte multifocale ou d'une forme pneumonique de progression rapide, s'étendant de lobe en lobe. Ces tumeurs forment des glandes et produisent de la mucine. La formation précoce de métastases est courante, en particulier dans le cerveau, la plèvre et les glandes surrénales. Le carcinome à grandes cellules apparaît souvent dans les bronches distales et il est généralement indifférencié. Le carcinome à petites cellules débute fréquemment à l'emplacement endobronchique central et il est souvent agressif et invasif ; des métastases sont souvent présentes dès le diagnostic. Bien que l'histogénèse et les lésions

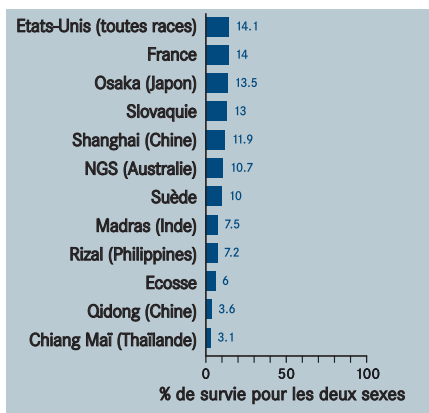


Fig. 5.10 Taux de survie relative à cinq ans des patients après diagnostic d'un cancer du poumon.

précurseurs supposées du cancer du poumon soient en grande partie inconnues pour les différents types histologiques, la présence de lésions supposées précurseur (dyplasie, métaplasie et carcinome *in situ*) est couramment rapportée dans les échantillons de résection et/ou cytologiques pour les carcinomes épidermoïdes [12].

Un antécédent familial positif de cancer du poumon a été identifié comme un facteur de risque. Un risque accru de cancer du poumon a été associé à certains polymorphismes des gènes du cytochrome P450 et à des déficiences de la capacité de réparation de l'ADN [13]. Les modifications génétiques associées à l'évolution de lésions précancéreuses en tumeurs cancéreuses ont été identifiées [14] (Tableau 5.1). Les mutations du gène *p53* sont fréquentes dans le cancer du poumon, bien que les adénocarcinomes présentent une prévalence plus faible de mutations de ce gène que d'autres types histologiques. Parmi les cas de cancer du poumon, la proportion de mutations de *p53* augmente avec la durée et l'intensité du tabagisme. Une large distribution et divers types de mutations *p53* ont été observés après différentes expositions environnementales ; leur analyse est susceptible d'élucider les différents mécanismes impliqués dans la cancérogenèse pulmonaire [15].

Des mutations ponctuelles activatrices de l'oncogène *KRAS* (principalement au niveau du codon 12) sont présentes dans 15 à 60% des cas d'adénocarcinome. Cette altération, plus prévalente dans les tumeurs de patients fumeurs que dans les tumeurs de

patients non fumeurs, peut survenir de façon relativement précoce dans la cancérogenèse pulmonaire. Une perte fréquente d'hétérozygotie et des résultats de transcription aberrants du gène *FHIT* (Fragile Histidine Triad), situé sur le chromosome 3p14.2, sont observés dans des lésions précancéreuses et néoplasiques et un lien a été établi entre ces modifications et le tabagisme ou l'exposition à l'amiante. Des délétions homozygotes et l'inactivation transcriptionnelle, due à une méthylation sur le chromosome 9p dans le locus de l'inhibiteur de la kinase cycline-dépendante *p16^{INK4A}*, ont été observées dans environ 40 % des cas de cancer du poumon. D'autres oncogènes sont aussi impliqués dans la cancérogenèse pulmonaire : en particulier *ERBB1* et *ERBB2* ; *C-MYC*, *N-MYC* et *L-MYC* et *BCL2* [16]. Aucune corrélation claire n'a été établie à ce jour entre des modifications génétiques particulières et le type histologique de la tumeur.

Traitement

La détermination des stades de cancer du poumon se repose sur la présence de métastases à distance et sur l'état du thorax et du médiastin (tissus et organes qui séparent les poumons), conformément au système TNM universellement utilisé (voir encadré : *Classification TNM des tumeurs malignes*, p. 126). Bien que les protocoles de traitement puissent être affinés et

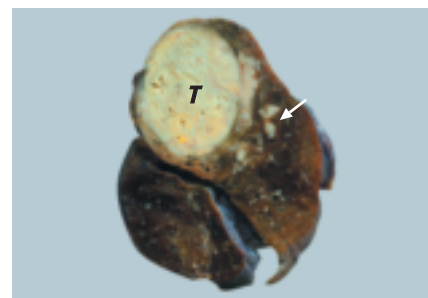


Fig. 5.11 Cancer du poumon provoqué par le tabagisme. Echantillon d'autopsie d'un cancer à grandes cellules du poumon gauche (T) avec métastases proches (flèche).

améliorés, les perspectives pour les patients atteints de cancer du poumon sont mauvaises par rapport à de nombreux autres cancers. Les principaux facteurs de pronostic sont le stade de la tumeur et l'indice fonctionnel ; d'autres facteurs importants comprennent l'ampleur de la perte de poids, le sexe (les hommes ont un pronostic moins bon que les femmes), la concentration sérique de lactate déshydrogénase et la détection de métastases osseuses et hépatiques.

Les carcinomes non à petites cellules sont regroupés en raison de la similarité de la réponse des différents sous-types au traitement. Les tumeurs à un stade précoce sont traitées par résection chirurgicale, si possible, les patients refusant l'opération ou

Gène	Locus	Altération	Fréquence (% des tumeurs)		
			Carcinome à petites cellules	Adénocarcinome	Carcinome épidermoïde
<i>p53</i>	17p13	Délétion, mutation (G:C>T:A), (surexpression)	70-90	30	50
<i>KRAS</i>	12p21	Mutation (GGT>TGT)	<1	15-60	8-9
<i>CDKN2A/p16^{INK4}</i>	9p21	Délétion, mutation, hyperméthylation	<1	27-59	33-40
LOH 3p	3p	Délétion (perte d'hétérozygotie)	100	50-85	
<i>FHIT</i>	3p14.2	Délétion (perte de l'hétérozygotie), dérégulation de la transcription	76	40-76	

Tableau 5.1 Altérations génétiques dans les tumeurs pulmonaires

inopérables pour des raisons médicales étant traités par radiothérapie. A un stade plus avancé, la maladie peut être traitée en associant la chirurgie et de la radiothérapie. La radiothérapie peut être efficace pour pallier l'obstruction de la veine cave supérieure, l'hémoptysie (expectoration de sang), la douleur, la dyspnée (essoufflement), les métastases cérébrales et l'atélectasie (poumon collabé partiel ou complet) [17]. L'introduction d'associations médicamenteuses contenant du cisplatine améliore le taux de réponse au traitement, avec une toxicité concomitante modérée à importante. L'association de la chimiothérapie (utilisant le cisplatine et l'étoposide ou la mitomycine, la vinblastine et le cisplatine) et de la radiothérapie semble aussi apporter un bénéfice en terme de survie pour les patients au stade III. Plus récemment, le paclitaxel s'est montré très actif en monothérapie. D'autres médicaments, crédités de taux de réponse d'au moins 15 %, incluent la gemcitabine, le docétaxel et la vinorelbine.

Le pilier du traitement du cancer du poumon à petites cellules est la chimiothérapie, la radiothérapie concomitante étant utilisée précocement pour les patients ayant une atteinte limitée. La chirurgie peut être envisagée dans le cas

d'un patient présentant une petite lésion isolée [17]. Les associations médicamenteuses, en règle générale, donnent de meilleurs résultats que les agents respectifs utilisés seuls ; les associations couramment utilisées comprennent le cisplatine et l'étoposide, le cyclophosphamide, la doxorubicine et la vincristine et le cyclophosphamide, la doxorubicine et l'étoposide. Plus récemment, les taxanes paclitaxel et docétaxel et les camptothécines irinotécan et topotécan se sont révélés prometteurs en monothérapie et en association. Malgré de bonnes réponses initiales au traitement, les récurrences sont fréquentes et les taux de survie sont mauvais (survie à deux ans de 20 à 30 % pour un stade limité) bien que le cancer à petites cellules de stade limité ait un taux de guérison d'environ 10 à 15 %. Le traitement permet cependant de lutter contre les symptômes. L'irradiation crânienne prophylactique peut réduire le risque de métastases cérébrales et une méta-analyse a récemment montré qu'elle prolonge la survie lors d'un cancer à petites cellules limité.

Bien que la survie pour les cancers de stade I puisse atteindre environ 65 %, la survie globale pour le cancer du poumon est faible (Fig. 5.10). Dans des séries au sein de la population de pays à haut revenu, la survie rela-

tive à cinq ans dépasse à peine 10 %. Cependant, la survie est meilleure pour les patients ayant moins de 55 ans lors du diagnostic (survie relative à cinq ans de l'ordre de 15 %). Une amélioration très modeste de la survie a été montrée au cours de ces 20 dernières années. Dans les pays en développement, les taux de survie sont comparables à ceux des pays industrialisés.

Au vu de ces faibles taux de survie, la prévention du cancer du poumon est une priorité. Cependant, la mise au point de nouveaux traitements reste importante puisque la plupart des patients décéderont de la progression de la maladie ; en outre, les traitements actuels sont fortement toxiques. Des essais de vaccination contre des antigènes spécifiques de tumeur comme l'antigène carcino-embryonnaire (ACE) et Fuc-GM1 sont en cours [18]. Une autre stratégie en cours d'étude est celle de la vaccination avec des cellules tumorales conçues pour avoir une immunogénicité stimulée en raison de l'expression, par exemple, de la cytokine GM-CSF (facteur de croissance hématopoïétique).

REFERENCES

1. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J, eds (1997) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII (IARC Scientific Publication No. 143 and IARC Cancerbase No. 2)*, Lyon, IARC Press.
3. IARC (1986) *Tobacco Smoking (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 38)*, Lyon, IARC Press.
4. Hackshaw AK, Law MR, Wald NJ (1997) The accumulated evidence on lung cancer and environmental tobacco smoke. *BMJ*, 315: 980-988.
5. Samet JM (1989) Radon and lung cancer. *J Natl Cancer Inst*, 81: 745-757.
6. Lubin JH, Boice JD, Edling C, Hornung RW, Howe G, Kunz E (1994) Radon and lung cancer risk: a joint analysis of 11 underground miners studies. In: Public Health Service, National Institute of Health eds, *NIH Publication No. 94-3644*, Washington D.C., US Department of Health and Human Services.
7. Speizer FE, Samet JM (1994) Air pollution and lung cancer. In: Samet JM ed., *Epidemiology of Lung Cancer (Lung Biology in Health and Disease, Vol. 74)*, New York, Marcel Dekker, 131-150.
8. Smith KR, Liu Y (1994) Indoor air pollution in developing countries. In: Samet JM ed., *Epidemiology of Lung Cancer (Lung Biology in Health and Disease, Vol. 74)*, New York, Marcel Dekker, 151-184.
9. World Cancer Research Fund (1997) Lung. In: WCRF/AICR ed., *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*, Washington, DC, World Cancer Research Fund/American Institute of Cancer Research, 130-147.
10. Lam S, Shibuya H (1999) Early diagnosis of lung cancer. *Clin Chest Med*, 20: 53-61.
11. Mulshine JL, Henschke CI (2000) Prospects for lung-cancer screening. *Lancet*, 355: 592-593.
12. Montuenga LM, Mulshine JL (2000) New molecular strategies for early lung cancer detection. *Cancer Invest*, 18: 555-563.
13. Wright GS, Gruidl ME (2000) Early detection and prevention of lung cancer. *Curr Opin Oncol*, 12: 143-148.
14. Bunn PA, Jr., Soriano A, Johnson G, Heasley L (2000) New therapeutic strategies for lung cancer: biology and molecular biology come of age. *Chest*, 117: 163S-168S.
15. Bennett WP, Hussain SP, Vahakangas KH, Khan MA, Shields PG, Harris CC (1999) Molecular epidemiology of human cancer risk: gene-environment interactions and p53 mutation spectrum in human lung cancer. *J Pathol*, 187: 8-18.
16. Minna JD, Sekido Y, Fong KM, Gazdar AF (1997) Molecular biology of lung cancer. In: DeVita VT, Hellman S, Rosenberg, SA eds, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 849-857.
17. Williams C (1998) Lung cancer. In: Morris D, Kearsley J, Williams C eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers, 141-152.
18. Antonia SJ, Sotomayor E (2000) Gene therapy for lung cancer. *Curr Opin Oncol*, 12: 138-142.

SITE INTERNET

NCI Lung Cancer Homepage:
http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/lung/

LE CANCER DU SEIN

RESUME

> Le cancer du sein est l'affection maligne la plus courante chez la femme, avec plus d'un million de cas survenant dans le monde chaque année. Le risque le plus fort s'observe dans les sociétés riches, où les taux d'incidence sont supérieurs à 80 pour 100 000 personnes par an.

> L'épidémie mondiale de cancer du sein est due à plusieurs facteurs étiologiques, parmi lesquels le déroulement de la vie reproductrice (premières règles précoces, grossesse tardive ou absence de grossesse) et le mode de vie occidental (alimentation hautement calorique, manque d'activité physique).

> Dans certaines régions, dont l'Amérique du Nord, l'Europe occidentale et l'Australie, les taux de mortalité par cancer du sein ont commencé à décliner, principalement grâce à l'amélioration de la détection précoce et du traitement (chimiothérapie et tamoxifène). Les taux de survie à cinq ans sont supérieurs à 70 % dans la majorité des pays développés.

> Les essais de dépistage du cancer du sein par la mammographie ont montré que la mortalité peut être réduite de 30 %. Cependant, il n'est pas prouvé que de vastes programmes de dépistage nationaux de la population puissent entraîner une telle réduction.

Définition

Le terme cancer du sein désigne généralement une affection maligne touchant la femme et qui survient à partir des unités ducto-lobulaires terminales du tissu épithélial, qui représentent dans le sein mature 10 % du volume total.

Epidémiologie

Les estimations les plus récentes indiquent que plus de 1 050 000 nouveaux cas de cancer du sein surviennent dans le monde chaque année, avec près de 580 000 cas dans les pays développés, les autres survenant dans les pays en développement [1]. Ainsi, le cancer du sein occupe la première

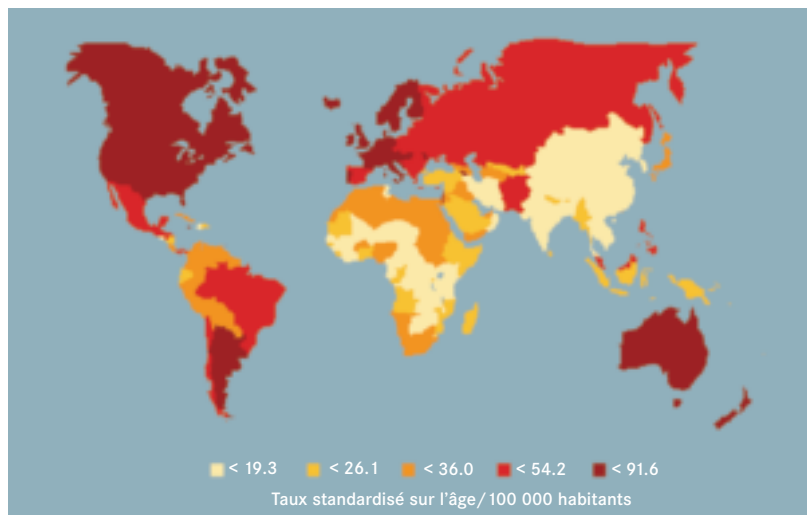


Fig. 5.12 Fardeau mondial du cancer du sein chez la femme ; l'incidence est élevée dans les pays développés comme les Etats-Unis, le Royaume-Uni et l'Australie.

place des cancers touchant la femme dans le monde et son impact frappant ne se fait pas ressentir uniquement dans les sociétés occidentales industrialisées (Fig. 5.12). En 1998, 412 000 décès de femmes ont été attribués à un cancer du sein dans le monde, soit 1,6 % de la totalité des décès. En terme de chiffres absolus, ce sont maintenant les pays en développement qui portent le fardeau le plus important, avec 250 000 décès, contre 160 000 décès pour les pays développés. Cependant, la proportion de décès dus au cancer du sein chez la femme reste plus élevée dans ces derniers pays, avec 2,0 % contre 0,5 % dans les pays en développement. Le cancer du sein est environ 100 fois moins fréquent chez l'homme que chez la femme.

Les Pays-Bas sont un exemple d'incidence élevée de cancer du sein dans les pays développés, le taux d'incidence standardisé sur l'âge s'y élevant à 91,6 nouveaux pas pour 100 000 femme-années ; il existe cependant des sous-populations, comme les femmes blanches en Californie, présentant des taux d'incidence corrigés sur l'âge de 100 ou plus. Globalement, le taux d'incidence pour les Etats-Unis est estimé à 91,4. Des taux aussi élevés s'observent également en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande, ainsi que dans certaines régions d'Amérique du Sud, notamment en Uruguay et en Argentine. A l'in-

verse, on observe des taux faibles dans les populations africaines et asiatiques. Parmi les registres de cancer au sein de la population (à distinguer des estimations nationales), les 30 registres notant les taux les plus élevés comptent 20 registres d'Amérique du Nord, un registre d'Amérique du Sud (Montevideo), deux registres d'Israël et cinq registres européens.



Fig. 5.13 Le risque de cancer du sein est réduit pour les femmes ayant des enfants tôt et les ayant allaités.

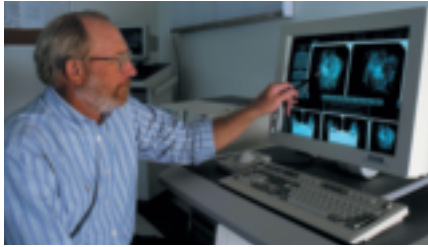


Fig. 5.14 Médecin lisant des images numériques du sein pour préparer une biopsie guidée par ordinateur la moins invasive possible.

Le seul registre africain dans ce groupe ne couvre que les Européennes de Harare. A l'inverse, parmi les registres dans la population notant les 30 taux les plus faibles, cinq sont des registres africains, 18 sont des registres d'Asie et d'Israël, trois d'Amérique du Sud, deux d'Europe de l'Est et deux des Etats-Unis d'Amérique (Amérindiens du Nouveau-Mexique et Coréens de Los Angeles, Californie) [2].

Ces importantes différences géographiques peuvent s'expliquer par la génétique ou par les influences du mode de vie et de l'environnement. Les études portant sur des populations migrantes ont révélé que lorsque les femmes migrent d'une région à faible risque vers une région à risque élevé, les populations migrantes rejoignent les taux du pays hôte au bout de deux ou trois générations, ce qui indique que le mode de vie est le principal élément déterminant les variations géographiques du risque.

'L'incidence cumulée' représente la probabilité de développer une maladie particulière en une vie. Compte tenu des incertitudes du diagnostic du cancer du sein chez la femme âgée et la forte probabilité que la maladie ne soit pas notifiée dans les groupes d'âge les plus élevés, il est en pratique courant de présenter l'incidence cumulée sur la période de vie allant de 0 à 74 ans. Dans le monde, les incidences cumulées pour le cancer du sein varient de 0,76 % chez les femmes de Kangwha, Corée, à 11,9 % chez les femmes blanches non hispaniques de San Francisco, Etats-Unis [2].

Le nombre absolu de nouveaux cas de cancer du sein dans le monde a augmenté de 572 100 en 1980 à 1 050 346 pour la période la plus récente [3]. La comparaison des taux plutôt que des chiffres absolus exclut toute modification qui pourrait être attribuée à un vieillissement de la population et à des

différences des structures d'âge selon les pays. Même ainsi, la plupart des registres du cancer dans le monde ont noté une augmentation de l'incidence du cancer du sein au cours de ces 20 dernières années (*Dépistage du cancer du sein*, p. 158). Pour la période 1975-1990, les augmentations les plus fortes, supérieures à 1 % et parfois à 5 % par an, sont mises en évidence par des registres qui présentaient auparavant des taux faibles de la maladie, principalement en Asie et en Afrique, ainsi que dans certaines régions d'Europe. A l'inverse, les augmentations les plus faibles, en général inférieures à 0,5 %, sont habituellement observées pour les régions qui enregistraient auparavant des taux élevés, principalement en Amérique du Nord et en Europe. Ces changements sont particulièrement évidents chez les femmes jeunes, c'est-à-dire de moins de 45 ans [2, 4]. Cependant, les taux de mortalité sont en diminution, probablement grâce à l'amélioration du traitement (Fig. 5.19).

Etiologie

Les facteurs de risque du cancer du sein (Fig. 5.18) sont spécifiquement liés à la vie reproductive des femmes. Un risque accru est corrélé à une apparition précoce des règles, à la nulliparité ou à une première naissance à un âge tardif, à une ménopause tardive ainsi qu'à des facteurs hormonaux, qu'ils soient endogènes ou exogènes (par exemple utilisation prolongée de contraceptifs oraux ou traitement hormonal substitutif, *Facteurs génésiques et hormones*, p. 76). Les facteurs de risque génétiques sont discutés plus bas (Pathologie et génétique). D'autres facteurs de risque, potentiellement liés aux hormones, sont l'obésité et l'alimentation, caractérisée par un apport calorique élevé non contrebalancé par une activité physique suffisante, une consommation élevée de graisse animale totale et saturée ainsi qu'une alimentation pauvre en fruits et légumes et riche en viande et en alcool [5, 6]. Le rôle de contaminants, tels les xéno-œstrogènes et certains pesticides, reste controversé. Les rayonnements, en particulier lors du développement des seins, sont responsables du cancer du sein. Les femmes présentant des lésions épithéliales prolifératrices, en particulier avec une hyperplasie canalaire ou lobulaire atyp-

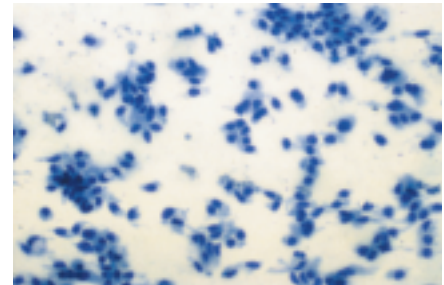


Fig. 5.15 Echantillon de tumeur du sein prélevé par cytoponction à l'aiguille fine.

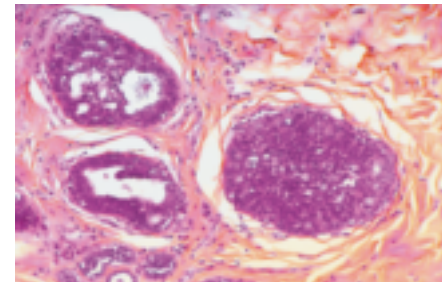


Fig. 5.16 Exemple de carcinome lobulaire *in situ*, comprenant une prolifération maligne bien différenciée sans signes d'invasion.

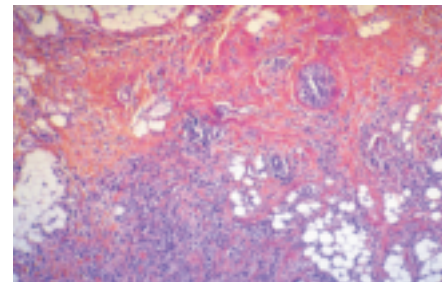


Fig. 5.17 Carcinome canalaire invasif. Il s'agit d'un adénocarcinome faiblement différencié infiltrant le tissu adipeux.

que par rapport l'histologie normale, ont quatre à cinq fois plus de risques de développer un cancer du sein [7].

Détection

Le symptôme le plus courant du cancer du sein est une grosseur non douloureuse ; la maladie peut aussi se manifester par un capiton cutané, une inversion du mamelon, un œdème ou un aspect peau d'orange et un écoulement mammaire coloré de sang. Particulièrement dans les pays où il n'existe pas de dépistage par mammographie, mais aussi pour toutes les femmes en général,

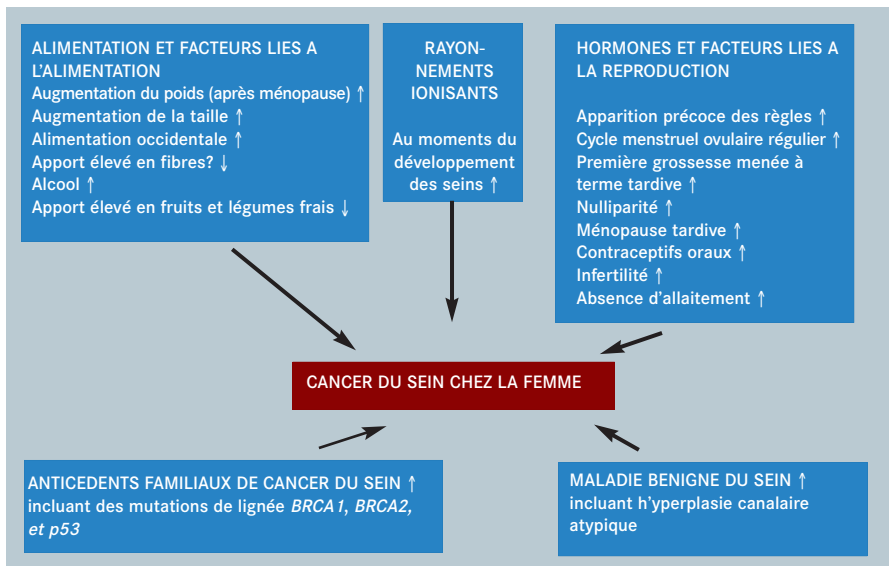


Fig. 5. 18 Facteurs de risque et de protection pour le cancer du sein. Facteurs associés à un risque accru (↑) ou diminué (↓) de cancer du sein.(↑)

l'éducation sanitaire doit apprendre à reconnaître les symptômes du cancer du sein. Le diagnostic du cancer du sein se fait actuellement par une évaluation triple des grosseurs apparaissant dans les seins - antécédents cliniques et examen, complétés par une mammographie et/ou une échographie mammaire et par une cytoponction à l'aiguille fine ou par biopsie [8]. Le dépistage peut avoir un impact sur la mortalité. La mammographie est associée à une réduction de la mortalité par cancer du sein pouvant atteindre 30 % dans le contexte d'essais bien menés [9]. Là où il

a été adopté, le dépistage dans la population est généralement fondé sur un examen biennal à partir de l'âge de 50 ans. Pour profiter des avantages du dépistage, un suivi rapide et adapté doit être disponible pour toutes les femmes chez lesquelles on suspecte une affection maligne [10]. Une femme peut être considérée comme ayant un risque potentiellement élevé de cancer du sein lorsque, dans la même branche de sa famille, on compte au moins trois parentes au premier ou au second degré ayant un cancer du sein ou des ovaires, ou deux parentes au premier ou au second degré

ayant un cancer du sein ou des ovaires diagnostiqué à l'âge de 40 ans ou avant, une atteinte bilatérale, un cancer du sein et un cancer des ovaires chez la même parente ou un cancer du sein chez un homme [11]. Les approches actuellement disponibles pour la prise en charge de la femme présentant un risque élevé sont une surveillance étroite (incluant un auto-examen des seins par la patiente et un examen clinique réguliers ainsi qu'une mammographie annuelle), un examen génétique ou une mastectomie prophylactique (procédure qui, cependant, ne garantit pas une prévention complète contre un cancer du sein ultérieur).

Pathologie et génétique

Le carcinome canalaire *in situ* est une prolifération de cellules épithéliales supposées malignes. Il est confiné aux canaux et lobules mammaires. Dans 30 % des cas, il évolue vers un cancer invasif, bien que le mécanisme naturel de cette progression reste incertain. Le taux de détection du carcinome canalaire *in situ* a augmenté de manière significative avec l'introduction de la mammographie et la question d'un "sur-traitement" possible de cette maladie a été posée. Elle peut être subdivisée en deux sous-types, comédocarcinome et non comédocarcinome, en fonction du schéma de croissance ; le comédocarcinome, avec un taux de prolifération plus élevé, est plus agressif et plus souvent accompagné de zones de micro-invasion et de l'expression de marqueurs comme une aneuploïdie, avec sur-expression de p53, c-erbB2 et Bcl-2. Le carcinome lobulaire *in situ* (Fig. 5.16), à la

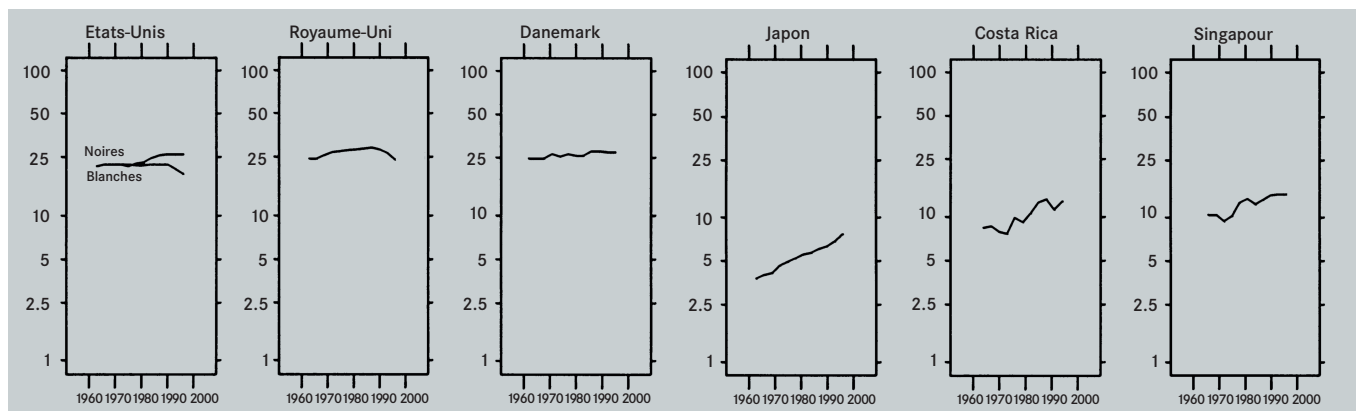


Fig. 5. 19 . Tendances de la mortalité par cancer du sein. Dans certains pays, comme les États-Unis et le Royaume-Uni, la mortalité diminue ; dans presque tous les pays en développement, la mortalité augmente. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer* 37 Suppl 8: S4-66

Marqueurs pronostiques du cancer du sein

Marqueurs couramment évalués :

Nombre de ganglions lymphatiques axillaires positifs

Taille de la tumeur

Stade TNM de la tumeur

Invasion lymphatique et vasculaire

Type histologique de la tumeur

Recepteurs aux hormones stéroïdes (récepteurs œstrogéniques ER- α , ER- β ; récepteur à la progestérone)

Gènes du récepteur du facteur de croissance (gène du facteur de croissance épidermique, EGFR)

Ploïdie de l'ADN (histogramme ADN)

Indices de prolifération (fraction de cellules en phase S; index de marquage à la thymidine; index mitotique)

Marqueurs moins couramment évalués :

Indices de prolifération (Ki67, PCNA, cyclines, thymidylate synthétase, MIB1)

Topoisomérase II

Histone H3

Facteurs de croissance transformants (TGF- α , TGF- β)

Facteur de croissance épidermique (EGF)

Facteurs de croissance analogues à l'insuline et leurs protéines de liaison (IGF-I, IGF-II)

Produits d'oncogène (c-erbB2, ras, c-myc, int2)

Marqueurs d'apoptose (mutations de p53, protéines Bcl-2, caspases, survivine, p21, R6)

Marqueurs de protéolyse (activation du plasminogène de type urokinase, cathepsine D, métalloprotéases matricielles)

Marqueurs de l'adhérence cellulaire (intégrines, cadhérines, variants CD-44)

Marqueurs de l'angiogenèse (marqueurs endothéliaux : facteur VII, CD-31, CD34 ; peptides angiogènes par exemple VEGF)

Marqueurs de motilité cellulaire (cytokines)

Hormones stéroïdiennes (œstrogènes, glucocorticoïdes, prolactine, progestatifs)

Antigènes associés aux tumeurs (antigène carcino-embryonnaire, ACE ; antigène polypeptidique tissulaire, TPA ; GCDP ; protéines type mucine, CA 15.3, MAM-6, MSA, MC)

pS2

NM23

Protéines de choc thermique MDR1

Tableau 5.2 Indicateurs pronostiques du cancer du sein

différence du carcinome canalaire *in situ*, n'est pas facilement détecté ni par examen clinique ni par mammographie ; il est souvent multicentrique et bilatéral et touche plus fréquemment la femme jeune. Il est accompagné d'un risque plus élevé de développement de cancer, mais il ne s'agit pas d'une lésion précurseur. Le carcinome lobulaire *in situ* est caractérisé par une prolifération solide de petites cellules ayant de petits noyaux uniformes, ronds ou ovales, qui ont une croissance lente, sont habituellement positives pour le récepteur de l'œstrogène et ne surexpriment que rarement c-erbB2. Le carcinome canalaire invasif sans type particulier est la lésion maligne la plus fréquente (80%), 20 % des cancers étant lobulaires, tubulaires, médullaires ou d'autres types spécifiques (Fig. 5.17).

Les gènes les plus importants identifiés dans

le cadre du cancer du sein familial sont *BRCA1* et *BRCA2* [12]. Des mutations héréditaires de ces gènes entraînent un risque relatif très élevé de cancer du sein et parfois des ovaires chez les femmes porteuses [13], bien que ces cas de cancer du sein représentent moins de 5 % de tous les cas (*Les prédispositions génétiques*, p. 71). D'autres maladies génétiques dont on craint qu'elles jouent un rôle sont l'hétérozygotie du gène de l'ataxie-télangiectasie (voir encadré : *ATM et cancer du sein*, p. 194) et les mutations de la lignée germinale de *p53* (syndrome de Li-Fraumeni) [14]. L'anomalie génétique la plus courante dans le tissu de carcinome mammaire semble être une perte d'hétérogénéité sur plusieurs locus. Cette modification peut déterminer l'influence d'un allèle muté d'un gène suppresseur de tumeur (*Oncogènes et gènes*



Fig. 5.20 Médecin pratiquant une biopsie du ganglion lymphatique sentinelle. Avec cet équipement chirurgical radioguidé de pointe, la patiente évite une résection complète des ganglions lymphatiques axillaires ainsi que les complications de lymphœdème.

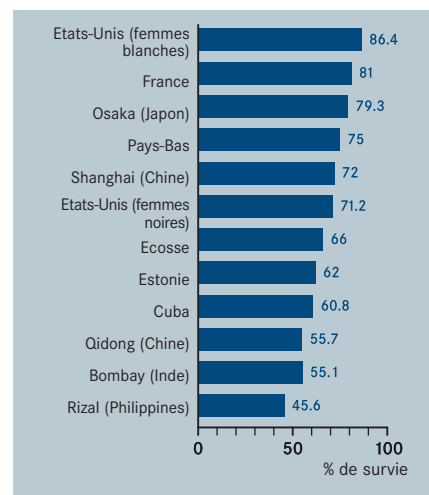


Fig. 5.21 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer du sein.

suppresseurs de tumeur, p. 97). La perte d'hétérogénéité sur 13q et 17p peut toucher respectivement les gènes *RB* ou *p53*. Une amplification génétique est également observée, le gène le plus étudié dans ce contexte étant le gène codant pour le récepteur du facteur de croissance c-erbB2. Bien que le récepteur d'œstrogène ne puisse être clairement classifié comme le produit d'un oncogène ou d'un suppresseur de tumeur, l'expression de ce gène participe à la progression du cancer du sein et à la réponse des tumeurs à un traitement hormonal.

ATM ET CANCER DU SEIN

Alors que les mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* contribuent au risque de cancer du sein familial, leur contribution au cancer du sein sporadique est relativement mineure. Dans cette dernière catégorie de maladie, des gènes fréquemment modifiés dans la population générale, comme le gène muté dans l'ataxie-télangiectasie, *ATM*, peuvent constituer un facteur de risque important. Les études de familles touchées par l'ataxie-télangiectasie ont initialement révélé que les femmes hétérozygotes pour cette maladie avaient un risque accru de cancer du sein. Lorsqu'on associe cette observation à l'estimation selon laquelle 1 % de la population générale est hétérozygote pour le gène *ATM*, jusqu'à 8 % des patientes atteintes de cancer du sein pourraient être hétérozygotes pour ce gène. Les patientes atteintes d'ataxie-télangiectasie sont extrêmement sensibles aux rayonnements ionisants. Or, une radiosensibilité, traduite par des réactions tissulaires excessives aiguës ou tardives à la radiothérapie ont été notées chez une proportion importante de patientes atteintes de cancer du sein. Ceci semble indiquer que l'hétérozygotie pour l'ataxie-télangiectasie joue un rôle dans cette radiosensibilité et dans le développement du cancer du sein. La perte d'hétérozygotie dans la région du gène *ATM* sur le chromosome 11 a été observée dans 40 % des tumeurs du sein sporadiques environ. Le dépistage de mutations du gène *ATM* parmi les cas de cancer du sein sporadique, indépendamment des réactions indésirables à la radio-

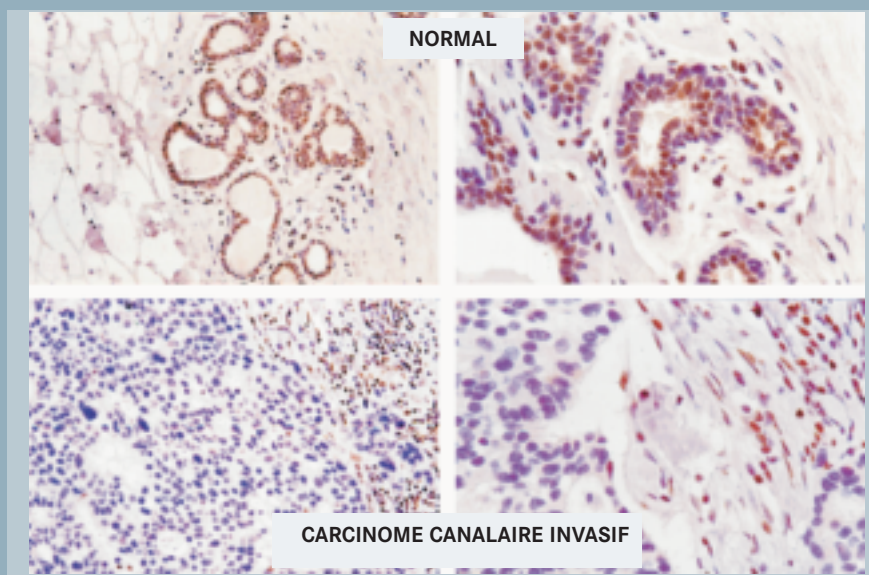


Fig. 5.22 Tissu normal présentant une coloration ATM nucléaire brune dans les cellules épithéliales internes des canaux galactophores et aucune coloration dans les cellules myoépithéliales externes. Le carcinome canalaire invasif ne présente pas de coloration ATM dans la zone de la tumeur, à la différence des lymphocytes sur la même coupe.

thérapie, n'a pas révélé l'ampleur de l'implication du gène *ATM* attendue d'après le risque relatif accru et le profil de mutation observé au cours des études familiales (en termes de mutations par troncature). Cependant, les approches moléculaires utilisées dans ces études ont clairement montré que, dans la population générale, il existe deux groupes d'hétérozygotes (Gatti RA et coll., *Mol Genet Metab*, 68:419-422, 1999). L'un de ces groupes compte les individus hétérozygotes pour un allèle tronqué et l'autre groupe compte les individus hétérozygotes pour une mutation

faux-sens ; ce dernier groupe pourrait inclure principalement les individus prédisposés au développement de cancers sporadiques. Des recherches supplémentaires, en particulier portant sur le rôle et le phénotype associés à ces variants de séquence *ATM* rares, permettront d'améliorer notre compréhension de l'hétérozygotie *ATM* comme facteur de risque du cancer du sein.

Traitement

Le traitement réussi d'un cancer du sein implique une approche pluridisciplinaire afin de combattre localement la maladie (chirurgie et radiothérapie) et de traiter la propagation métastatique (chimiothérapie) [15]. Une chirurgie optimale peut inclure l'exérèse locale de la tumeur pour une tumeur de taille inférieure à 4 cm ou une mastectomie avec excision des ganglions lymphatiques axillaires lorsque l'atteinte est plus avancée et en fonction des observations pathologiques [16]. La biopsie du premier ganglion lymphatique vers lequel la tumeur s'étend ("biopsie du ganglion sentinelle") est actuellement en cours d'étude comme solution pouvant rem-

placer l'exérèse complète des ganglions axillaires qui peut s'accompagner de complications post-opératoires (lymphœdème, engourdissement, sensation de brûlure persistante, infection et limitation des mouvements de l'épaule) [17]. A un stade précoce de la maladie, l'exérèse de la tumeur suivie d'une radiothérapie permet de conserver le sein. Pour des tumeurs de plus grande taille, une mastectomie primaire peut être nécessaire. Une reconstruction mammaire immédiate ou ultérieure permet d'obtenir un résultat esthétique acceptable ; pour cela de nombreuses techniques existent, parmi lesquelles l'insertion d'implants sub-pectoraux en silicone ou d'extenseurs

tissulaires et de lambeaux musculocutanés grand dorsal ou du grand droit de l'abdomen (*Rééducation*, p. 301). Il n'est pas prouvé que la chirurgie reconstructrice immédiate empêche la détection d'une récurrence locale ni qu'elle modifie la survie. L'ablation d'une tumeur du sein doit être suivie d'une radiothérapie pour réduire l'incidence de la récurrence locale. En plus du traitement local, un traitement adjuvant systémique, qui peut comprendre une manipulation

hormonale, y compris une castration et l'administration d'agents cytotoxiques, est utilisé pour traiter les cellules malignes résiduelles non détectables. La castration, qu'elle soit chirurgicale ou pharmacologique, ne s'applique qu'aux femmes avant la ménopause. Le tamoxifène, anti-œstrogène non stéroïdien, est probablement l'agent le plus largement utilisé en monothérapie à tous les stades du cancer du sein, bien qu'il soit plus efficace chez les femmes dont les tumeurs présentent des récepteurs œstrogéniques. Le tamoxifène réduit aussi sensiblement le risque de nouveau cancer du sein primaire dans le sein controlatéral (*Chimioprévention*, p. 153), une propriété que n'a pas le traitement adjuvant cytotoxique. Chez les femmes ménopausées ayant eu un cancer du sein, le tamoxifène peut réduire le taux annuel de décès de 17 %. Cependant, l'utilisation à long terme de cet agent a été

associée à un épaissement de l'endomètre et à la survenue d'un carcinome de l'endomètre. Il a été récemment rapporté qu'un médicament hormonal de nouvelle génération, l'anastrozole, est aussi efficace, sinon plus, que le tamoxifène pour traiter un cancer du sein avancé ainsi que comme traitement adjuvant. L'étendue de cancer telle qu'elle est définie par la classification TNM (*encadré : TNM*, p. 124) constitue le facteur de prédiction de survie le plus important après diagnostic d'un cancer du sein. Si la tumeur est de grande taille, diffuse ou multicentrique, une mastectomie peut être appropriée. L'atteinte des ganglions lymphatiques axillaires indique un risque élevé de récurrence par atteinte métastatique. Un nombre croissant de marqueurs moléculaires de pronostic sont de plus en plus couramment dosés (Tableau 5.2) [14]. L'atteinte métastatique est incurable ; après détection, la survie moyenne est de deux

ans. Cependant, au moins la moitié des patientes ayant un cancer du sein survivent cinq ans, y compris celles vivant dans les pays en développement. En raison de son pronostic relativement bon, on estime à 3,46 millions le nombre de femmes en vie ayant eu un diagnostic de cancer du sein au cours des cinq années précédentes. En Europe, par exemple, la survie est en moyenne de 72,5 % à cinq ans (Fig. 5.21).

Le suivi des patientes inclut le diagnostic et le traitement d'une récurrence, l'évaluation de l'efficacité du traitement, le suivi des complications à long terme, la réadaptation des patientes et un soutien psychologique. La combinaison de diverses modalités de traitement a entraîné une amélioration de la survie au cours de ces 20 dernières années. Le défi à relever est maintenant d'offrir également un traitement adéquat dans les pays en développement.

CLASSIFICATION DES CANCERS : BESOINS EPIDEMIOLOGIQUES ET CLINIQUES

Pour surveiller l'impact du cancer dans les populations, les données recueillies sont fondées sur la localisation organique (topographie), à savoir cancer du foie, cancer du sein, cancer du côlon, etc., en utilisant des codes établis (Classification internationale des maladies, voir <http://www.cdc.gov/nchs/about/otheract/icd9/abctcd10.htm>). Cette terminologie s'applique donc aux chapitres 1 et 2 de cet ouvrage.

Pour décrire le type de cancer (ou de tumeur) touchant un individu en des termes indiquant le

pronostic et le traitement approprié, il ne suffit pas de se référer uniquement à la localisation organique. A des fins cliniques, les tumeurs sont identifiées par un système de dénomination fondé sur le tissu ou la cellule d'origine. Tous les organes sont constitués de plusieurs sortes de tissus incluant le tissu glandulaire ou sécrétoire, différents types de tissu conjonctif (musculaire, graisseux), le sang et les éléments immunologiques et le tissu nerveux. 'Carcinome' désigne une tumeur maligne du tissu de surface ou glandulaire, 'sarcome' fait référence au tissu conjonctif, 'blastome' au tissu embryonnaire, 'leucémie' implique des éléments sanguins ; d'autres termes spécialisés existent. Par néces-

sité, les Chapitres 5 et 6 de cet ouvrage utilisent cette terminologie. Il est important d'utiliser un système de classification standardisée est importante (Classification OMS des tumeurs).

En pratique, en particulier dans le contexte de généralisations concernant le cancer, la complexité impliquée par une nomenclature complète des tumeurs est fortement réduite compte-tenu du fait que plus de 90 % des tumeurs chez l'homme sont des carcinomes. C'est pourquoi, dans de nombreux cas (et souvent en pratique courante), on peut considérer que "le cancer du poumon" est un "carcinome du poumon".

REFERENCES

1. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P, eds (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J, eds (1997) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII (IARC Scientific Publication No. 143 and IARC Cancerbase No. 2)*, Lyon, IARC Press.
3. Parkin DM, Pisani P, Ferlay J (1999) Estimates of the worldwide incidence of 25 major cancers in 1990. *Int J Cancer*, 80: 827-841.
4. Peto R, Boreham J, Clarke M, Davies C, Beral V (2000) UK and USA breast cancer deaths down 25% in year 2000 at ages 20-69 years. *Lancet*, 355: 1822.
5. COMA Working Group on Diet and Cancer (1998) *Nutritional Aspects of the Development of Cancer (UK Department of Health Report on Health and Social Subjects No. 48)*, Norwich, HMSO.
6. Potter JD. (1997) *Food, nutrition and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington DC, American Institute for Cancer Research.
7. Harris J, Morrow M, Norton L (1997) Malignant tumors of the breast. In: DeVita VTJ, Hellman S, Rosenberg, SA eds, *Cancer Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1557-1616.
8. Marsden J, Baum M (1998) Breast cancer. In: Morris D, Kearsley J, Williams C eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers, 131-139.
9. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL (1995) Efficacy of screening mammography. A meta-analysis. *JAMA*, 273: 149-154.
10. Fletcher SW, Black W, Harris R, Rimer BK, Shapiro S (1993) Report of the International Workshop on Screening for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*, 85: 1644-1656.
11. South East Health Public Health Unit. (2000) *Information for GPs: Risk of Breast Cancer*. www.sesahs.nsw.gov.au/cancerbulletins/. NSW Cancer Control Program, Australia.
12. Eeles RA (1999) Screening for hereditary cancer and genetic testing, epitomized by breast cancer. *Eur J Cancer*, 35: 1954-1962.
13. Bishop DT (1999) BRCA1 and BRCA2 and breast cancer incidence: a review. *Ann Oncol*, 10 Suppl 6: 113-119.
14. Tavassoli FA, Devilee P, eds (2003) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*, Lyon, IARC Press.
15. Reviews (2001) Breast cancer. *Curr Opin Oncol*, 13: 415-449.
16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (2000) Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*, 355: 1757-1770.
17. Mansel RE, Khonji NI, Clarke D (2000) History, present status and future of sentinel node biopsy in breast cancer. The Mary Beves Lecture. *Acta Oncol*, 39: 265-268.

LE CANCER DE L'ESTOMAC

RESUME

- > Le cancer de l'estomac compte parmi les affections malignes les plus courantes dans le monde, avec quelque 870 000 nouveaux cas chaque année. La mortalité liée à ce cancer vient au deuxième rang seulement après la mortalité par cancer du poumon.
- > Son incidence décline dans le monde. Dans la plupart des pays européens, elle a chuté de plus de 60 % au cours des 50 dernières années. Cette tendance s'explique principalement par une diminution marquée de la consommation d'aliments conservés par le sel, la tendance croissante à éviter une alimentation à forte teneur en sel et la disponibilité, dans de nombreux pays, de fruits et de légumes frais tout au long de l'année.
- > L'infection à *Helicobacter pylori* qui entraîne une gastrite atrophique chronique est considérée comme un facteur du développement du cancer de l'estomac.
- > On diagnostique souvent la maladie à un stade avancé et les taux de survie à cinq ans sont mauvais, habituellement inférieurs à 30 %.

Définition

La grande majorité des cas de cancer de l'estomac sont des carcinomes gastriques. Les tumeurs non épithéliales sont principalement des lymphomes et des tumeurs mésoenchymateuses.

Epidémiologie

Le cancer de l'estomac constituait en l'an 2000 la quatrième affection maligne la plus courante dans le monde, avec, d'après les estimations, 870 000 nouveaux cas et 650 000 décès chaque année [1]. Environ 60 % de tous les cancers de l'estomac s'observent dans les pays en développement (Fig. 5.23). Les régions présentant les taux d'incidence les plus élevés (>40/100000 personnes pour l'homme) sont l'Asie Orientale, les régions andines d'Amérique du Sud et l'Europe de l'Est.

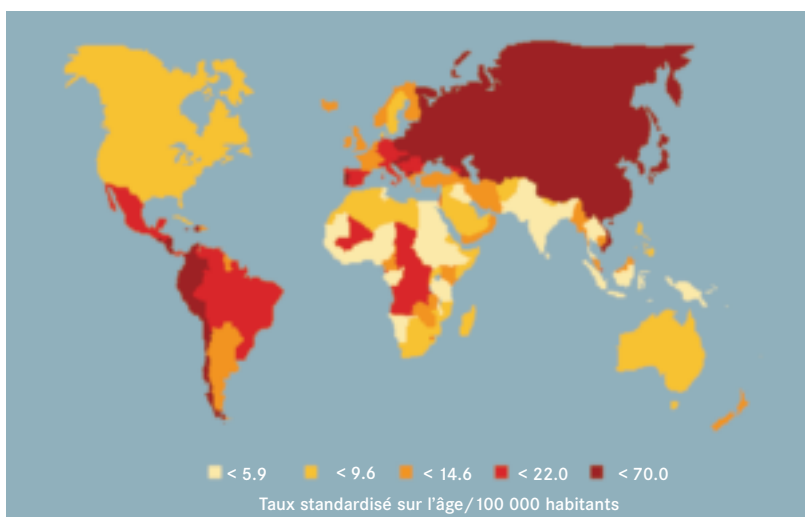


Fig. 5.23 Incidence mondiale du cancer de l'estomac chez l'homme ; les taux les plus élevés sont observés en Asie orientale, en Amérique du Sud et en Europe de l'Est.

l'Est. Des taux faibles (<15/100000) s'observent en Amérique du Nord, en Europe du Nord et dans la plupart des pays d'Afrique et d'Asie du Sud-Est. On observe une variation géographique marquée de l'incidence entre les pays et selon les différents groupes ethniques au même endroit. Les études des migrations montrent que le risque de cancer change sur deux générations lorsque des individus migrent de régions à incidence élevée vers des régions à faible incidence. Par exemple, les immigrants japonais aux Etats-Unis conservent le risque d'origine de cancer de l'estomac, alors que les générations suivantes adoptent ensuite l'incidence du pays hôte. L'incidence chez les hommes est deux fois supérieure à l'incidence chez les femmes, dans les pays à risque élevé comme dans les pays à risque faible.

Le type bien différencié d'adénocarcinome (dont l'incidence est celle qui décroît le plus) survient de préférence dans des régions à haut risque, alors que le type diffus peu différencié est relativement plus fréquent dans les régions à faible risque [2]. A l'inverse de la tendance globale qui est à la diminution, on a observé une augmentation des cancers

localisés au cardia, documentée par des données provenant des Etats-Unis et du Royaume-Uni. Les raisons de cette augmentation ne sont pas connues. Au cours des dernières décennies, une diminution stable de l'incidence et des taux de mortalité du carcinome gastrique a été observée dans le monde et en particulier en Amérique du Nord et en Europe occidentale (Fig. 5.24 et *Prévention et dépistage du cancer de l'estomac*, p. 177). Cependant, le nombre absolu de nouveaux cas par an augmente, principalement en raison du vieillissement de la population. Le carcinome gastrique est extrêmement rare avant l'âge de 30 ans ; ensuite, l'incidence augmente rapidement et de manière stable, les taux les plus élevés étant atteints dans le groupe d'âge le plus élevé pour les deux sexes.

Etiologie

Les facteurs de risque alimentaire incluent un apport insuffisant en fruits et légumes frais, un apport élevé en sel et la consommation de viandes ou de poisson fumés ou salés. Il est bien démontré que la réfrigération des aliments protège aussi contre ce cancer en facilitant la consommation, tout au long de

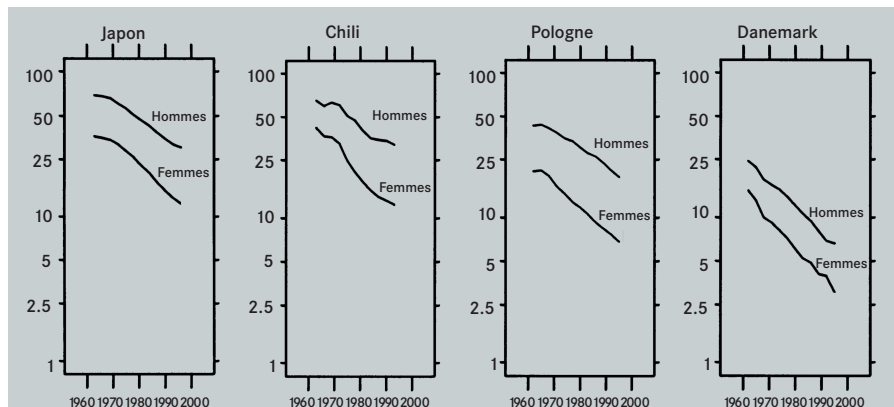


Fig. 5.24 La mortalité par cancer de l'estomac est en diminution dans le monde entier, y compris dans les pays fortement touchés par la maladie. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer*, 37 Suppl. 8: S4-66.

l'année, de fruits et de légumes frais et probablement en réduisant l'utilisation du sel comme conservateur. La vitamine C, contenue dans les légumes et les fruits et dans d'autres aliments d'origine végétale, joue probablement un rôle protecteur, de même que les régimes riches en céréales complètes, en caroténoïdes et en composés d'allium, ainsi que le thé vert. A l'inverse, des régimes alimentaires monotones, riches en féculents, augmentent le risque, probablement parce qu'ils n'apportent pas suffisamment des constituants alimentaires protecteurs. De nombreuses études semblent indiquer une petite augmentation du risque (environ deux fois) chez les fumeurs, mais l'alcool ne modifie pas le risque, sauf pour le cardia. Les affections entraînant un taux excessif de prolifération cellulaire dans l'épithélium gastrique, ce qui augmente le risque de fixation d'erreurs de réplication

provoquées par des cancérigènes alimentaires et endogènes, incluent l'infection à *Helicobacter pylori* (*Les Infections chroniques*, p. 56), l'ulcère gastrique, la gastrite atrophique et la gastrite auto-immune associée à l'anémie pernicieuse. La gastrite est associée à une production accrue d'oxydants et d'intermédiaires de l'azote réactif, y compris le monoxyde d'azote (NO). En cas de gastrite, on observe une expression accrue de l'isoforme inductible de la synthétase du monoxyde d'azote. La gastrite et l'atrophie modifient la sécrétion d'acide gastrique, élevant le pH gastrique, modifiant la flore gastrique et permettant la colonisation de l'estomac par des bactéries anaérobies.

Détection

Le cancer précoce de l'estomac est un adénocarcinome limité à la muqueuse, ou à la muqueuse et à la sous-muqueuse.

Souvent, il n'entraîne pas de symptômes, bien que jusqu'à 50 % des patients puissent se plaindre des douleurs gastro-intestinales non spécifiques, comme une dyspepsie. Ce fait retarde souvent le diagnostic du cancer de l'estomac. Environ 80 % des patients occidentaux atteints de cancer de l'estomac consultent le médecin une fois que la tumeur est à un stade avancé, lorsqu'ils présentent des symptômes qui peuvent inclure des nausées, une perte de poids, une lombalgie, une douleur épigastrique, des hémorragies gastro-intestinales ou une perforation [3]. L'endoscopie et la biopsie sont considérées comme le test diagnostique le plus sensible et le plus spécifique du cancer de l'estomac. La détection par endoscopie de lésions précoces peut être améliorée par l'endoscopie avec contraste utilisant le carmin d'indigo, le rouge Congo, le bleu de toluidine ou le bleu de méthylène. Le diagnostic peut aussi être obtenu par radiographie double contraste au baryum. Le dépistage du cancer précoce par radiographie (photofluoroscopie), suivie d'une gastroscopie

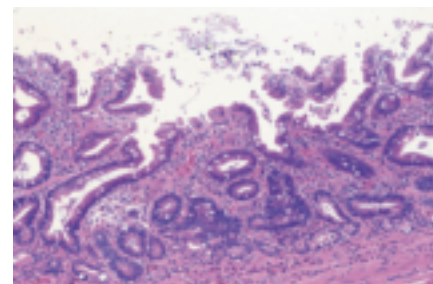


Fig. 5.25 Gastrite atrophique sévère avec métaplasie intestinale, facteur de risque du carcinome gastrique.

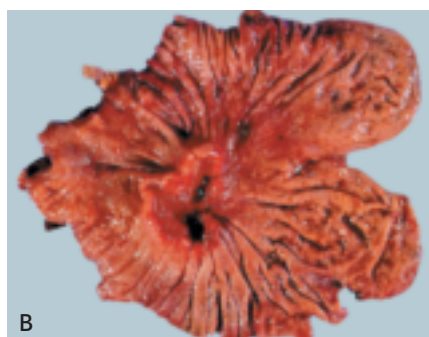
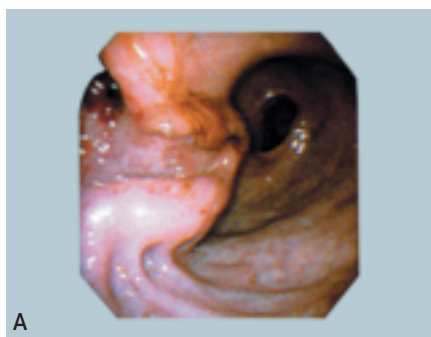


Fig. 5.26 (A) Endoscopie montrant un carcinome gastrique avancé chez un homme de 80 ans (tumeur ulcérée sans limites définies, infiltrant la paroi gastrique voisine). (B) Apparence générale de l'estomac après résection, le cancer avancé étant situé dans la petite courbure de l'angulus.

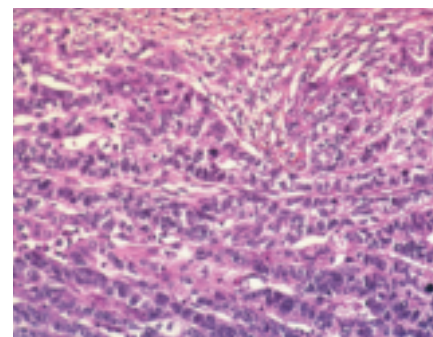


Fig. 5.27 Carcinome gastrique invasif : adénocarcinome tubulaire invasif trabéculaire bien différencié.

Altérations génétiques	Type histologique	
	Peu différencié (%)	Bien différencié (%)
Mutation <i>KRAS</i>	0	10-20
<i>c-met</i> Amplification 6.0 kb mRNA	≈ 40 ≈ 80	≈ 20 ≈ 50
Amplification <i>K-sam</i>	20-30	0
Amplification <i>c-erbB2</i>	0	20-40
Amplification Cycline E	10	10
<i>p53</i> PH/mutation	≈ 80	≈ 60
<i>APC</i> PH/mutation	-	40-60
<i>DCC</i> PH	-	50
Délétion cadhérine, caténine	50	-
Produit de transcription CD44 anormal	100	100
Instabilité génétique	≈ 40	≈ 10

Tableau 5.3 Altérations génétiques liées aux carcinomes gastriques, (≈ = approximativement), [15, 16].

et d'une biopsie en cas de résultats suspects, est largement utilisé au Japon depuis les années 1960. Il s'agit d'une approche coûteuse de la prévention dont les résultats sont controversés. Le dosage du pepsinogène sérique est une nouvelle méthode, potentiellement utile, pour la détection du cancer de l'estomac [4].

La détermination du stade de la tumeur avant de décider d'un traitement implique une échographie percutanée ou une tomodensitométrie pour détecter des métastases hépatiques et/ou dans les ganglions lymphatiques distants, et la laparoscopie (avec ou sans échographie laparoscopique) pour rechercher des signes d'extension au péritoine ou d'atteinte séreuse.

Pathologie et génétique

La gastrite atrophique chronique, en particulier la gastrite active chronique liée à *H. pylori*, et la métaplasie intestinale (Fig. 5.25), précèdent fréquemment et/ou accompagnent souvent l'adénocarcinome de type intestinal, particulièrement dans les régions d'incidence élevée. Les atteintes précancéreuses sont les polypes gastriques, la maladie de Ménétrier,

l'ulcère gastrique, l'anémie pernicieuse (achlorhydrie) et un antécédent de chirurgie gastrique visant à réduire la production d'acide [3]. Les souches de *H. pylori* contenant un groupe de gènes nommé *cag* entraînent un fort degré d'inflammation et il existe une association entre l'infection par une souche de *H. pylori cag +* et le développement d'un carcinome gastrique [5]. Les carcinomes gastriques sont hétérogènes sur le plan morphologique, ce qui entraîne diverses classifications fondées sur l'apparence histologique, le degré de différenciation, le schéma de croissance et l'histogenèse [6]. Les principaux types histologiques sont l'adénocarcinome tubulaire (Fig. 5.27), l'adénocarcinome papillaire, l'adénocarcinome mucineux et le carcinome à cellules en bague à chaton. Lorsqu'on détecte plusieurs types histologiques dans une tumeur, le diagnostic se fonde sur le schéma histologique prédominant [7]. En fonction du statut de différenciation, les carcinomes gastriques sont aussi classifiés en adénocarcinomes bien différenciés (composés de glandes bien formées, ressemblant souvent à de l'épithélium intestinal métaplasique) et en adénocarcinomes peu

différenciés (composés de glandes très irrégulières ou de cellules uniques restant isolées). Les adénocarcinomes modérément différenciés présentent des caractéristiques intermédiaires entre les deux précédents.

Les carcinomes gastriques peuvent aussi être classifiés en types diffus et intestinal (classification de Laurén) [8]. Le carcinome de type intestinal est composé d'éléments glandulaires distincts ayant des lumières bien définies, parfois accompagnés de structures papillaires ou d'éléments solides. Le carcinome gastrique diffus est caractérisé par le manque de cohésion cellulaire et les cellules malignes infiltrent les tissus environnants sous forme de cellules uniques ou de petits groupes de cellules sans lumière glandulaire [8]. D'autres systèmes de classification sont aussi utilisés.

La détermination du stade clinique et pathologique du cancer de l'estomac repose sur le système *TNM* (encadré : *classification TNM des tumeurs malignes*, p. 126) dans les pays occidentaux et sur le système de classification japonais [9]. La plupart des carcinomes gastriques sont sporadiques, mais jusqu'à 10 % des cas présentent une composante familiale héréditaire [10]. Des études cas-témoins semblent aussi indiquer une augmentation faible mais cohérente du risque chez les

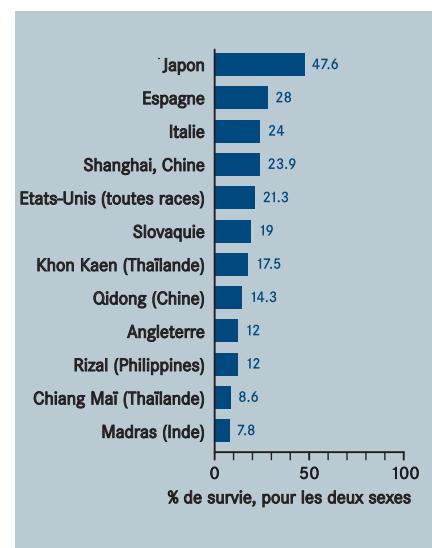


Fig. 5.28 Survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer de l'estomac

parents au premier degré de patients atteints de carcinome de l'estomac [11]. Des mutations de la lignée germinale de la E-cadhérine (*CDH1*) entraînent une prédisposition autosomique dominante au carcinome gastrique [12]. Les carcinomes gastriques peuvent aussi se développer dans le cadre du syndrome de cancer du côlon héréditaire sans polypose (syndrome HNPCC) [13] (*Le cancer colorectal*, p. 200). Il s'agit de cancers de type intestinal présentant une instabilité microsatellitaire.

Les études de la perte d'hétérozygotie et les études d'hybridation génomique comparative ont montré qu'une perte ou un gain fréquents ont lieu au niveau des régions chromosomiques 1p, 1q, 3p, 4 ; 5q (locus *APC*), 6q, 7q, 9p, 17p (locus *p53*), 18q (locus *DCC*) et 20q [14]. Les adénocarcinomes bien différenciés et peu différenciés présentent souvent des modifications génétiques différentes (Tableau 5.3), de même que les types diffus et intestinal [15, 16].

Traitement

Le cancer de l'estomac est diagnostiqué à un stade avancé chez la plupart des patients et le pronostic est très mauvais, les

taux de survie dépassant rarement 15 %. Les différences de classification du cancer entraînent des taux de survie apparemment meilleurs au Japon (Fig. 5.28). Le traitement du cancer de l'estomac dépend du stade au moment du diagnostic. Les petits cancers intramuqueux peuvent être traités par résection muqueuse sous endoscopie [17]. Pour le cancer invasif, le traitement standard est une gastrectomie avec résection des ganglions lymphatiques régionaux [18]. Dans le cas d'un cancer de l'estomac à un stade avancé, une chimiothérapie néo-adjuvante (préopératoire) ou adjuvante (post-opératoire) est actuellement en cours d'étude dans le cadre de protocoles de recherche. Les médicaments les plus fréquemment utilisés sont le 5-fluorouracile, la doxorubicine et le cisplatine, et les meilleurs résultats ont été obtenus avec des traitements associés plutôt qu'avec des monothérapies. La pratique de l'immunochimiochirurgie avec *Corynebacterium parvum* en Corée reste considérée avec scepticisme dans les pays occidentaux [3].

L'endoscopie annuelle de surveillance, après gastrectomie, s'associe à un petit bénéfice en

termes de gain d'années de vie, mais il se peut que ceci soit gonflé par les sur-estimations d'un taux d'incidence élevé de cancer du moignon gastrique et d'un taux de guérison de 80 % obtenu par une chirurgie pratiquée à temps après la détection du cancer.

Dans le cas d'un cancer avancé de l'estomac, le stade de la tumeur, sa taille, le type histologique, le schéma de croissance, le degré d'atypie cytologique, la teneur nucléaire en ADN, la réaction stromale, l'invasion lymphatique et vasculaire, sont des éléments ayant tous valeur de pronostic. Lorsque le cancer est limité à la muqueuse et à la sous-muqueuse, la survie à cinq ans des patients est d'environ 95 %. Les tumeurs qui envahissent la muscularis propria sont associées à des survies à cinq ans de 60 à 80 %, alors que les tumeurs qui envahissent la sous-séreuse et la séreuse sont associées à des survies à cinq ans inférieures à 50 % en moyenne [19]. Il a été récemment montré que le type de mucine et le polymorphisme du gène codant pour la mucine pourraient être un facteur important déterminant la prédisposition au cancer de l'estomac [20].

REFERENCES

1. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P, eds (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.
2. Muñoz N (1988) Descriptive epidemiology of stomach cancer. In: Reed PI, Hill, MJ eds, *Gastric Carcinogenesis*, Amsterdam, Excerpta Medica, 51-69.
3. Branicki FJ, Gotley DG (1998) Gastric cancer. In: Morris D, Kearsley J, Williams C, eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers, 165-169.
4. Miki K, Ichinose M, Ishikawa KB, Yahagi N, Matsushima M, Kakei N, Tsukada S, Kido M, Ishihama S, Shimizu Y (1993) Clinical application of serum pepsinogen I and II levels for mass screening to detect gastric cancer. *Jpn J Cancer Res*, 84: 1086-1090.
5. Queiroz DM, Mendes EN, Rocha GA, Oliveira AM, Oliveira CA, Cabral MM, Nogueira AM, Souza AF (1999) Serological and direct diagnosis of *Helicobacter pylori* in gastric carcinoma: a case-control study. *J Med Microbiol*, 48: 501-506.
6. Hamilton SR and Aaltonen LA, eds (2000) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, Lyon, IARC Press.
7. Watanabe H, Jass JR, Sobin LH, eds (1990) *Histological Typing of Oesophageal and Gastric Tumours (International Histological Classification of Tumours, 2nd Ed.)*, Berlin, Springer-Verlag.
8. Laurén PA (1965) The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. *Acta Pathol Microbiol Scand*, 64: 31-49.
9. Ichikura T, Tomimatsu S, Uefuji K, Kimura M, Uchida T, Morita D, Mochizuki H (1999) Evaluation of the New American Joint Committee on Cancer/International Union against cancer classification of lymph node metastasis from gastric carcinoma in comparison with the Japanese classification. *Cancer*, 86: 553-558.
10. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S, Gentile A (1992) Family history and the risk of stomach and colorectal cancer. *Cancer*, 70: 50-55.
11. Zanghieri G, Di Gregorio C, Sacchetti C, Fante R, Sassatelli R, Cannizzo G, Carriero A, Ponz dL (1990) Familial occurrence of gastric cancer in the 2-year experience of a population-based registry. *Cancer*, 66: 2047-2051.
12. Guilford PJ, Hopkins JB, Grady WM, Markowitz SD, Willis J, Lynch H, Rajput A, Wiesner GL, Lindor NM, Burgart LJ, Toro TT, Lee D, Limacher JM, Shaw DW, Findlay MP, Reeve AE (1999) E-cadherin germline mutations define an inherited cancer syndrome dominated by diffuse gastric cancer. *Hum Mutat*, 14: 249-255.
13. Watson P, Lynch HT (1993) Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer*, 71: 677-685.
14. Becker KF, Keller G, Hoefler H (2000) The use of molecular biology in diagnosis and prognosis of gastric cancer. *Surg Oncol*, 9: 5-11.
15. Tahara E (1995) Molecular biology of gastric cancer. *World J Surg*, 19: 484-488.
16. Hirohashi S, Sugimura T (1991) Genetic alterations in human gastric cancer. *Cancer Cells*, 3: 49-52.
17. Hiki Y, Sakakibara Y, Mieno H, Shimao H, Kobayashi N, Katada N (1991) Endoscopic treatment of gastric cancer. *Surg Endosc*, 5: 11-13.
18. Maruyama K, Sasako M, Kinoshita T, Okajima K (1993) Effectiveness of systemic lymph node dissection in gastric cancer surgery. In: Nishi M, Ichikawa H, Nakajima T, Maruyama K, Tahara E eds, *Gastric Cancer*, Tokyo, Springer-Verlag, 293-305.
19. Yoshikawa K, Maruyama K (1985) Characteristics of gastric cancer invading to the proper muscle layer—with special reference to mortality and cause of death. *Jpn J Clin Oncol*, 15: 499-503.
20. Utsunomiya T, Yonezawa S, Sakamoto H, Kitamura H, Hokita S, Aiko T, Tanaka S, Irimura T, Kim YS, Sato E (1998) Expression of MUC1 and MUC2 mucins in gastric carcinoma: its relationship with the prognosis of the patients. *Clin Cancer Res*, 4: 2605-2614.

SITE INTERNET

NCI Stomach (Gastric) Cancer Homepage:
http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/stomach/

LE CANCER COLORECTAL

RESUME

- > Les cancers du côlon et du rectum sont rares dans les pays en développement, mais ils représentent la deuxième affection maligne la plus fréquente dans les sociétés riches ; plus de 940 000 nouveaux cas sont comptabilisés dans le monde chaque année.
- > Un facteur étiologique majeur de ces cancers est un mode de vie caractérisé par une alimentation riche en graisses, en sucres raffinés et en protéines animales, associée à un faible niveau d'activité physique.
- > Des études semblent indiquer que le risque peut être réduit en diminuant la consommation de viande et en augmentant l'apport en légumes et en fruits.
- > Des altérations génétiques séquentielles jouent un rôle dans le développement du cancer du côlon, la première modification à survenir étant la mutation du gène *APC*.
- > Le caractère familial d'une maladie repose généralement sur une base génétique. Les syndromes classiques sont la polyposose adénomateuse familiale et le cancer du côlon héréditaire sans polyposose.
- > La coloscopie constitue la méthode la plus fiable de détection précoce. L'amélioration progressive du traitement a entraîné un taux de survie à cinq ans d'environ 50 %.

Définition

La majorité des cancers touchant le côlon et le rectum sont des adénocarcinomes, qui représentent plus de 90 % des tumeurs du gros intestin.

Epidémiologie

Le cancer colorectal occupe le second rang en terme d'incidence et de mortalité dans les pays les plus développés. Près de 945 000 nouveaux cas de cancer colorectal sont diagnostiqués dans le monde chaque année. Ce cancer est responsable de quelque 492 000 décès. On observe une variation géographique importante de l'incidence standardisée sur l'âge ainsi que de

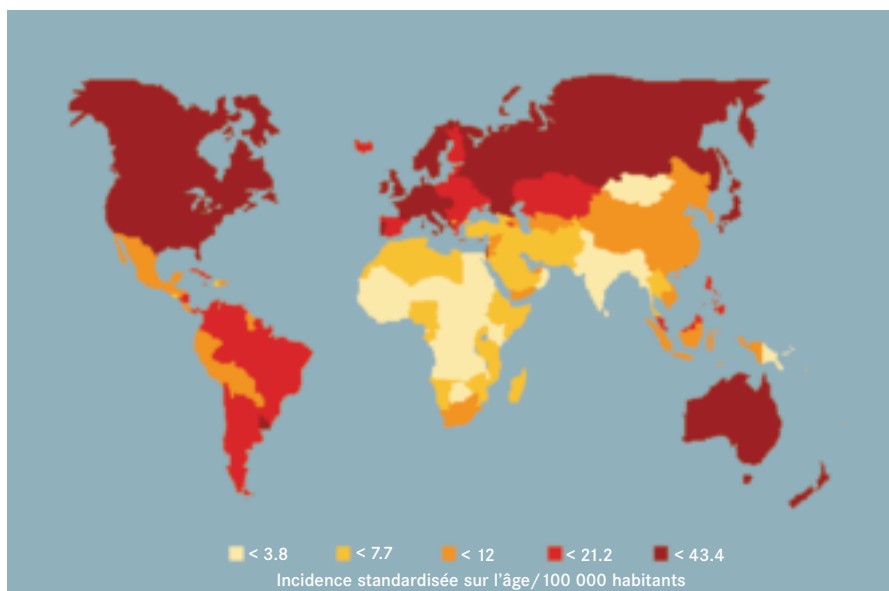


Fig. 5.29 Incidence mondiale du cancer colorectal chez la femme. C'est en Amérique du Nord, en Europe occidentale et en Australie/Nouvelle-Zélande que les taux d'incidence sont les plus élevés.

l'incidence annuelle cumulée de 0 à 74 ans, des taux élevés étant enregistrés dans les pays d'Europe, d'Amérique du Nord, en Australie et, plus récemment, au Japon (Fig. 5.29, Tableau 5.4). Les groupes migrants rejoignent rapidement le niveau élevé de risque du pays d'adoption, ce qui indique que les facteurs environnementaux jouent un rôle important dans l'étiologie de cette affection. En Amérique du Nord, la tendance à un accroissement de l'incidence est désormais inversée [1] et une influence bénéfique potentielle des modifications du régime alimentaire et/ou de la polypectomie sous endoscopie a été avancée. En Europe occidentale, cette tendance à la baisse récente n'a pas encore été observée. La plupart des cas apparaissent après 60 ans, sauf pour les sujets présentant une prédisposition génétique.

Etiologie

Le cancer colorectal survient le plus souvent de manière sporadique et il ne s'agit d'une affection héréditaire que dans 5 % des cas. L'alimentation est le facteur exogène de loin le plus important identifié à ce jour

dans l'étiologie du cancer colorectal [2]. On estime que 70 % des cancers colorectaux pourraient être prévenus par une intervention nutritionnelle ; divers facteurs favorisants et divers facteurs de protection

Pays	Incidence cumulée (%)	
	Hommes	Femmes
Noirs, Etats-Unis	5.60	4.22
Blancs, Etats-Unis	4.98	3.38
Danemark	4.48	3.53
Pays-Bas	4.25	3.25
Osaka (Japon)	4.03	2.28
Qidong (Chine)	1.13	0.29
Khon Kaen (Thaïlande)	1.06	0.64

Tableau 5.4 Incidence cumulée du cancer colorectal. La somme des taux d'incidence entre 0 et 74 ans fournit une mesure du risque de développement d'un cancer colorectal au cours d'une vie en l'absence de toute autre cause de décès.



Fig. 5.30 Une alimentation riche en fruits et légumes frais est associée à un risque moindre de cancer colorectal.

ont été identifiés au cours d'études de cohortes et d'études cas-témoins [3]. Il a été prouvé de manière convaincante qu'un régime alimentaire très calorique et riche en graisses animales, la plupart du temps absorbées sous forme de viande rouge, et comportant peu de légumes et de fibres, est associé à un risque accru de cancer colorectal. On a aussi suggéré que la consommation d'alcool et le tabagisme (pour les polypes uniquement) augmentaient le risque. A l'inverse, un régime alimentaire apportant peu de graisses, beaucoup de légumes et éventuellement riche en fibres, a un effet protecteur. Les personnes prenant plus de vitamine D et de calcium présentent un risque plus faible de cancer du côlon [4]. L'activité physique est aussi protectrice. L'utilisation chronique d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'aspirine est associée à une diminution significative du risque dans certains groupes [5] (*Chimio-prévention*, p. 153). Il a aussi été suggéré que l'utilisation d'un traitement hormonal substitutif chez la femme après la ménopause pourrait

diminuer le risque de cancer du côlon. Les infections inflammatoires intestinales et la maladie de Crohn prédisposent au développement du cancer colorectal [4]. Les patients ayant un cancer présentent aussi un risque plus élevé de développer une tumeur colorectale secondaire.

Détection

L'hémorragie est un symptôme courant de cancer avancé. La diarrhée signale une tumeur située à droite et la constipation ou l'occlusion une tumeur située à gauche. Cependant, les lésions précancéreuses (polypes adénomateux) et le cancer limité à la muqueuse et à la sous-muqueuse sont toujours asymptomatiques. C'est pourquoi le dépistage est désormais proposé aux sujets sains dans le but de prévenir le cancer (*Dépistage du cancer colorectal*, p. 165). Les populations concernées par ce dépistage peuvent être les personnes de plus de 50 ans présentant un risque moyen ou les sujets sélectionnés à l'aide d'un questionnaire sur les facteurs de

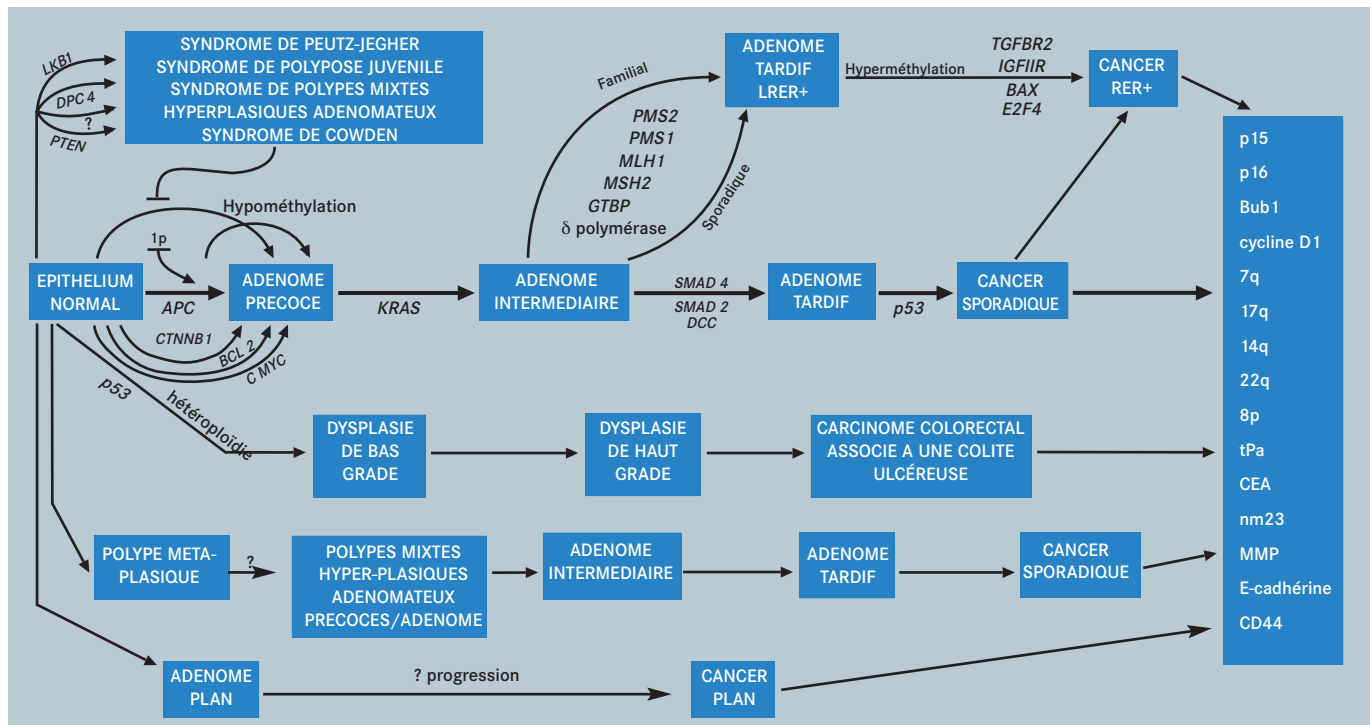


Fig. 5.31 Voies génétiques supposées dans le cancer colorectal. On estime que la majorité des tumeurs se développe selon le modèle original de Vogelstein (flèches en gras). Voir *Cancérogenèse multi-étapes*, p. 84. MHAP = polypes mixtes hyperplasiques adénomateux

Critères diagnostiques du syndrome de cancer colorectal héréditaire non polyposique

On doit compter au moins trois membres de la famille atteints de cancer colorectal :

- L'un de ceux-ci doit être un parent au premier degré des deux autres
- Au moins deux générations successives doivent être touchées
- Au moins un cancer colorectal doit être diagnostiqué avant l'âge de 50 ans
- La polypose adénomateuse familiale doit être exclue
- Les tumeurs doivent être vérifiées par examen pathologique

Tableau 5.5 Critères du syndrome de cancer colorectal héréditaire non polyposique

risque (que l'on peut aussi utiliser pour rechercher d'autres cas dans la famille de la personne examinée). Si les résultats du questionnaire sont positifs, le risque est 2,5 fois plus élevé pour le sujet concerné. Le questionnaire s'adresse aussi aux patients ayant un cancer colorectal sporadique. Il vise aussi à détecter des syndromes génétiques transmis de manière autosomique dominante, qui sont nettement moins fréquents que le cancer sporadique.

La survenue du cancer colorectal dans trois générations successives et tôt dans la vie chez au moins une personne fait partie des critères nommés critères d'Amsterdam, qui suggèrent un syndrome de cancer colorectal héréditaire non polyposique et justifient l'exploration colorectale et des tests génétiques (Tableau 5.5). La détection d'une polypose diffuse dans le côlon (Fig. 5.32) justifie la réalisation de tests génétiques recherchant un syndrome de polypose adénomateuse familiale.

La présence d'hémorragies occultes dans les selles des sujets asymptomatiques peut être décelée grâce la recherche de sang dans les selles (test FOBT). Néanmoins, ce test est réservé au dépistage de masse et suppose l'évaluation de sa sensibilité et de sa spécificité. Dans d'autres situations, l'endoscopie reste la méthode de référence pour la détection et elle doit être utilisée de préférence au lavement baryté (Fig. 5.35) qui, tout en détectant des tumeurs de grande taille, est moins fiable pour la détection des petites lésions et des lésions planes. La TDM hélicoïdale est proposée dans la plupart des cas comme examen complémentaire aidant à évaluer l'invasion locale par la tumeur et la présence éventuelle de

métastases régionales ou à distance. Chez les personnes âgées dont l'état de santé est mauvais, un colo-scanner avec lavement à l'eau représente une procédure moins agressive que la coloscopie.

L'endoscopie présente l'avantage d'autoriser le prélèvement du tissu avec beaucoup de facilité par biopsie à la pince et rend possible la détection de petites lésions néoplasiques ou de lésions néoplasiques planes comme celles qui ont été décrites par l'école japonaise et classées de type II (IIa ou surélevé, IIb ou plan, IIc ou ulcéré). La détection de lésions de ce type nécessite un fibroscope à haute définition avec amélioration du contraste ainsi que l'utilisation de la chromoendoscopie (*Dépistage du cancer colorectal*, p. 165). Le type IIc ulcéré est un précurseur de cancer avancé. La sigmoïdoscopie flexible explore le côlon distal ; la coloscopie permet d'explorer la totalité du côlon. L'endoscopie permet également de réaliser des interventions et de pratiquer une résection des polypes adénomateux.

Pathologie et génétique

Les anomalies de l'épithélium du côlon, l'atypie cellulaire et les modifications architecturales ont été classifiées comme lésions précancéreuses (dysplasie de haut grade et de bas grade) ou malignes (cancer). La tendance actuelle est à l'adoption d'une classification des échantillons de tissu sous le terme "néoplasie" [6]. On considère les grades suivants : absence de néoplasie, absence ou présence de néoplasie non déterminée, certitude de néoplasie avec les deux grades d'atypie cellulaire légère ou sévère, et cancer intra-muqueux. Il n'y a



Fig. 5.32 Pièce opératoire prélevée sur un patient atteint de polypose colique

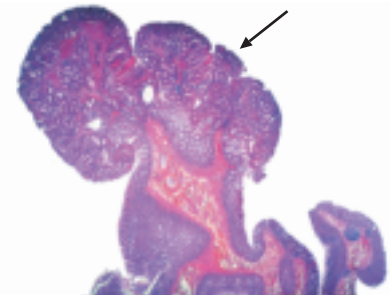


Fig. 5.33 Adénome tubulo-villeux polypoïde du côlon; la prolifération adénomateuse (flèche) forme la tête du polype, dont le pédoncule est recouvert de muqueuse colique normale.

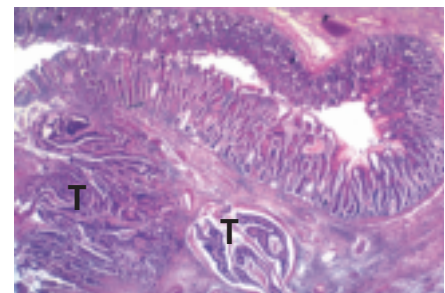


Fig. 5.34 Adénocarcinome du côlon moyennement différencié (T) infiltrant la sous-muqueuse.

néanmoins pas d'invasion des ganglions lymphatiques lorsque la lésion est limitée à la muqueuse. On a donc tendance à utiliser le terme "cancer" uniquement lorsqu'il y a extension sous-muqueuse de la lésion. Les anomalies épithéliales observées dans la néoplasie polypoïde sont habituellement nommées 'adénome' (Fig. 5.33). Une petite partie seulement des lésions polypoïdes ou planes se transforment en carcinome. Le principal type histologique malin est l'adénocarcinome (Fig. 5.34). Les autres

types de tumeur épithéliale moins courants sont l'adénocarcinome mucineux, les tumeurs à cellules en bague à chaton, les carcinomes épidermoïdes, les carcinomes adénosquameux et les carcinomes indifférenciés.

La prédisposition génétique au cancer colorectal peut être attribuée soit aux syndromes polyposiques soit aux syndromes sans polypose. Le principal syndrome polyposique est la polypose adénomateuse familiale, due à une mutation germinale dans le gène *APC*. La polypose adénomateuse familiale peut être associée à des tumeurs du système nerveux (syndrome de Turcot) ou à des tumeurs desmoïdes (syndrome de Gardner). Le gène *APC*, sur le chromosome 5q21-22, code pour la protéine APC, un régulateur négatif qui contrôle la concentration de β -caténine et interagit avec la cadhérine E, une protéine membranaire impliquée dans l'adhésion cellulaire. Les relations génotype/phénotype suivantes ont été démontrées : mutation du gène *APC* touchant le premier ou le dernier tiers du gène et polypose atténuée ; mutation après le codon 1444 et tumeurs desmoïdes ; mutations de la région centrale du gène et phénotype sévère. Des tests génétiques disponibles dans le commerce impliquent l'identification de l'allèle *APC* mutant par détection *in vitro* de la protéine *APC* tronquée. La sigmoïdoscopie est utilisée pour dépister les porteurs du gène dès l'âge de 10-12 ans.

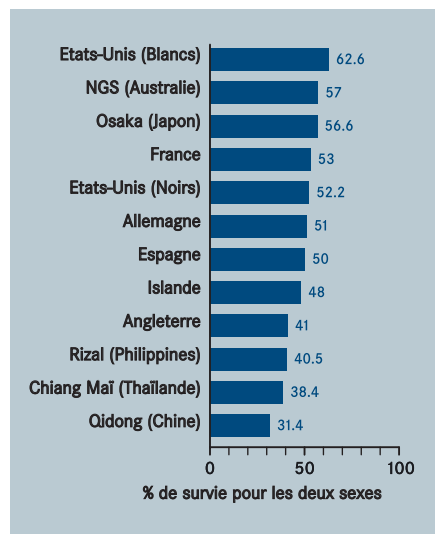


Fig. 5.36 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer colorectal

Le syndrome du cancer colorectal héréditaire sans polypose (souvent nommé HNPCC pour Hereditary NonPolyposis Colorectal Cancer) est associé à des mutations germinales dans six gènes de réparation des mésappariements de l'ADN : *MSH2* et *MSH3*, *MLH1*, *PMS1*, *PMS2* et *MSH6*. Les produits protéiques de ces gènes corrigent les mésappariements survenant pendant la réplication de l'ADN (*Activation des agents cancérigènes et réparation de l'ADN*, p. 89). La déficience de réparation des mésappariements entraîne une instabilité des microsatellites de l'ADN et peut faciliter le diagnostic de ce syndrome par le test RER+ (test d'erreur de réplication positif). La surveillance des femmes atteintes du HNPCC inclut l'exploration de l'endomètre et des ovaires ainsi que d'autres sites de tumeurs potentielles par échographie. Les sujets d'une même famille présentant le phénotype Muir-Torres, ainsi qu'un sous-groupe de sujets atteints du syndrome de Turcot, présentent des mutations similaires à celles observées dans le cancer colorectal héréditaire sans polypose classique.

Le cancer du côlon est l'archétype de la corrélation entre la pathologie tumorale et les caractéristiques génétiques depuis la publication de la première affirmation d'une corrélation par Vogelstein et coll. en 1988 (*Cancérogenèse multi-étapes*, p. 84). Grâce à l'analyse approfondie des altérations génétiques qui interviennent pendant la tumorigenèse [7-12], la compréhension de la nature complexe et vaste de ces relations a été élargie depuis (Fig. 5.31). Le cancer colorectal sporadique survient principalement via deux voies distinctes. Pour la première, l'instabilité chromosomique, la mutation initiale est une inactivation du gène suppresseur de tumeur *APC* (*Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur*, p. 97) (toutes tumeurs) suivie d'une accumulation clonale d'altérations d'autres oncogènes (*KRAS*, 50 % des tumeurs) et de gènes suppresseurs sur les chromosomes 18 et 17 (*DCC* ; gène *p53*, retrouvées dans 70 % des tumeurs et associées à une évolution vers une tumeur maligne). La seconde voie, associée à une instabilité des microsatellites, est observée dans 15 à 20 % des cancers colorectaux sporadiques. Les altérations sont regroupées

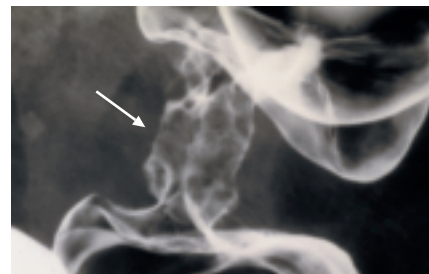


Fig. 5.35 Lavement baryté en double contraste révélant un adénocarcinome du côlon. Entre le segment proximal (en haut) et le segment distal (en bas) du côlon, la lumière est rétrécie avec une surface irrégulière (flèche), en raison de l'infiltration tumorale.

dans les gènes codant pour les enzymes impliquées dans la réparation des mésappariements de l'ADN (en particulier *MLH1* et *MSH2*).

L'histopathologie associée à un mauvais pronostic inclut une infiltration profonde des couches de la paroi intestinale, une faible différenciation, des niveaux élevés d'angiogenèse dans la tumeur et des métastases touchant des ganglions lymphatiques nombreux ou distants. Des signes d'une réponse de l'hôte, sous forme d'un infiltrat inflammatoire intense, constituent une caractéristique pronostique favorable. Les facteurs de prédiction sont liés à la réponse au traitement [13]. La présence du phénotype sauvage de *p53* est associée *in vitro* à une bonne réponse à de nombreux agents. A l'inverse, un phénotype mutant de *p53* est associé à l'absence de réponse à la chimiothérapie adjuvante post-opératoire au 5-FU-lévamisole. Dans le cancer colorectal sporadique, ainsi que dans le syndrome de cancer colorectal sans polypose, l'instabilité des microsatellites est un indicateur favorable [12] et la tumeur peut dans ce cas répondre à une chimiothérapie au 5-FU. Les informations concernant la biologie moléculaire de la tumeur devraient apporter des éléments précieux concernant le pronostic et la réponse au traitement. Par exemple, la technologie des biopuces est fondée sur la détection simultanée montrant soit une délétion soit une surexpression de fragments de gène multiples (environ 20 000), une "empreinte digitale" caractéristique de la tumeur [14].

Traitement

Le traitement du cancer colorectal familial nécessite le dépistage génétique et endoscopique systématique du probant (personne présentant un trouble et dont le cas déclenche une étude génétique/familiale). Une colo-proctectomie totale avec anastomose iléo-anale est pratiquée lorsque des polypes adénomateux sont détectés chez les patients atteints de polypose adénomateuse familiale. Pour le syndrome de cancer du colorectal héréditaire sans polypose, la colectomie totale constitue le traitement du cancer déclaré, avec une tendance à la colectomie prophylactique en présence de polypes multiples. Il a récemment été montré chez les probants appartenant à des familles touchées par le cancer colorectal héréditaire sans polypose portant la mutation, la coloscopie de surveillance à intervalles courts (moins de deux ans) constitue une méthode sûre de détection des premières lésions néoplasiques et permet d'empêcher des décès liés au cancer.

Les polypes adénomateux précancéreux sont

généralement rééqués lors de l'endoscopie par polypectomie à l'anse lorsqu'ils sont pédonculés et par strip-biopsie associée à une injection sous-muqueuse de solution saline lorsqu'ils sont sessiles ou plans. Le traitement sous endoscopie est sûr pour les lésions planes ou surélevées en cas de cancer intra-muqueux de moins de 2 cm de diamètre ; cependant, il s'applique aussi à des lésions néoplasiques ulcérées, planes (type IIc) uniquement lorsque leur diamètre ne dépasse pas 1 cm.

Le cancer colorectal avancé sporadique est traité par colectomie segmentaire avec une tendance à pratiquer une résection large. La chimiothérapie adjuvante (5 FU-lévamisole ou 5 FU-leucovorine) est recommandée en cas de confirmation d'invasion des ganglions lymphatiques ; certains auteurs sont favorables à un traitement similaire pour les tumeurs B2 (sous-séreuses). Des médicaments cytotoxiques récemment mis sur le marché, comme l'irinotécan et l'oxaliplatine, commencent à être utilisés dans les protocoles thérapeutiques [15]. Le cancer

avancé du rectum est traité par radiothérapie néo-adjuvante si la tumeur est classifiée T3 (avec invasion locale) ou N+ (avec ganglions lymphatiques positifs). Le cancer colorectal est actuellement considéré comme une tumeur sensible à la chimiothérapie; chez certains patients, l'apparition de métastases hépatiques ou pulmonaires n'exclut pas un traitement curatif fondé sur une résection combinée et une chimiothérapie. Le traitement agressif des patients opérables est fondé sur une résection segmentaire initiale hépatique ou pulmonaire, suivie d'une chimiothérapie de première ligne. Chez les patients inopérables, des protocoles de chimiothérapie de première et seconde ligne sont proposés et une résection chirurgicale ultérieure peut être envisagée dans certains cas. La survie à cinq ans après détection et traitement du cancer colorectal est d'environ 50 % (Fig. 5.36).

REFERENCES

1. Troisi RJ, Freedman AN, Devesa SS (1999) Incidence of colorectal carcinoma in the U.S.: an update of trends by gender, race, age, subsite, and stage, 1975-1994. *Cancer*, 85: 1670-1676.
2. Tomatis L, Aitio A, Day NE, Heseltine E, Kaldor J, Miller AB, Parkin DM, Riboli E, eds (1990) *Cancer: Causes, Occurrence and Control (IARC Scientific Publications, No. 100)*, Lyon, IARC Press.
3. Honda T, Kai I, Ohi G (1999) Fat and dietary fiber intake and colon cancer mortality: a chronological comparison between Japan and the United States. *Nutr Cancer*, 33: 95-99.
4. Cohen AM, Minsky BD, Schilsky RL (1997) Cancers of the Colon. In: DeVita VTJ, Hellman S, Rosenberg SA eds, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia-New York, Lippincott-Raven, 1144-1197.
5. Clapper ML, Chang WC, Meropol NJ (2001) Chemoprevention of colorectal cancer. *Curr Opin Oncol*, 13: 307-313.
6. Hamilton SR and Aaltonen LA, eds (2000) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, Lyon, IARC Press.
7. Ilyas M, Straub J, Tomlinson IP, Bodmer WF (1999) Genetic pathways in colorectal and other cancers. *Eur J Cancer*, 35: 335-351.
8. Gryfe R, Swallow C, Bapat B, Redston M, Gallinger S, Couture J (1997) Molecular biology of colorectal cancer. *Curr Probl Cancer*, 21: 233-300.

9. Potter JD (1999) Colorectal cancer: molecules and populations. *J Natl Cancer Inst*, 91: 916-932.

10. Fujiwara T, Stolker JM, Watanabe T, Rashid A, Longo P, Eshleman JR, Booker S, Lynch HT, Jass JR, Green JS, Kim H, Jen J, Vogelstein B, Hamilton SR (1998) Accumulated clonal genetic alterations in familial and sporadic colorectal carcinomas with widespread instability in microsatellite sequences. *Am J Pathol*, 153: 1063-1078.

11. Boland CR, Thibodeau SN, Hamilton SR, Sidransky D, Eshleman JR, Burt RW, Meltzer SJ, Rodriguez-Bigas MA, Fodde R, Ranzani GN, Srivastava S (1998) A National Cancer Institute Workshop on Microsatellite Instability for cancer detection and familial predisposition: development of international criteria for the determination of microsatellite instability in colorectal cancer. *Cancer Res*, 58: 5248-5257.

12. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, Aronson MD, Holowaty EJ, Bull SB, Redston M, Gallinger S (2000) Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med*, 342: 69-77.

13. McLeod HL, Murray GI (1999) Tumour markers of prognosis in colorectal cancer. *Br J Cancer*, 79: 191-203.

14. Hegde P, Qi R, Gaspard R, Abernathy K, Dharap S, Earle-Hughes J, Gay C, Nwokekeh NU, Chen T, Saeed AI, Sharov V, Lee NH, Yeatman TJ, Quackenbush J (2001) Identification of tumor markers in models of human colorectal cancer using a 19,200-element complementary DNA microarray. *Cancer Res*, 61: 7792-7797.

15. Grothey A, Schmoll HJ (2001) New chemotherapy approaches in colorectal cancer. *Curr Opin Oncol*, 13: 275-286.

SITES INTERNET

Johns Hopkins Hereditary Colorectal Cancer Website: http://www.hopkins_coloncancer.org/subspecialties/heredicolor_cancer/overview.htm

Base de données des mutations du gène APC : <http://perso.curie.fr/Thierry.Soussi/APC.html>

LE CANCER DU FOIE

RESUME

- > Environ 560 000 nouveaux cas de cancer du foie, le plus souvent des carcinomes hépatocellulaires, surviennent chaque année et contribuent fortement à la mortalité par cancer dans le monde. Plus de 80 % des cas sont enregistrés en Asie et en Afrique et, indépendamment de l'étiologie, le taux d'incidence est plus de deux fois supérieur chez l'homme que chez la femme.
- > En Afrique et en Asie, le carcinome hépatocellulaire est plus fréquemment provoqué par l'infection avec le virus de l'hépatite B ; une exposition alimentaire concomitante aux aflatoxines multiplie ce risque. Au Japon, ce cancer est principalement dû à l'infection par le virus de l'hépatite C.
- > Dans les pays occidentaux, la cirrhose du foie due à la consommation abusive chronique d'alcool représente le principal facteur étiologique.
- > Le carcinome hépatocellulaire est pratiquement toujours mortel, la survie à compter du diagnostic étant souvent inférieure à six mois ; seulement 10 % des patients survivent cinq ans ou plus.

Définition

Le carcinome hépatocellulaire débute dans les hépatocytes et représente 80 % de tous les cancers primitifs du foie. Il existe d'autres types de tumeurs hépatiques : le cholangiocarcinome intrahépatique (tumeurs de la partie de l'épithélium des canaux biliaires située dans le foie), l'hépatoblastome (tumeur embryonnaire maligne de l'enfance) et l'angiosarcome (à partir des vaisseaux sanguins) ; ils sont relativement rares.

Epidémiologie

Le cancer du foie est la troisième cause de décès par cancer chez l'homme dans le monde et il représente pratiquement 4 % de tous les cancers humains [1]. Globalement, les hommes sont trois fois plus susceptibles d'être atteints ; le can-

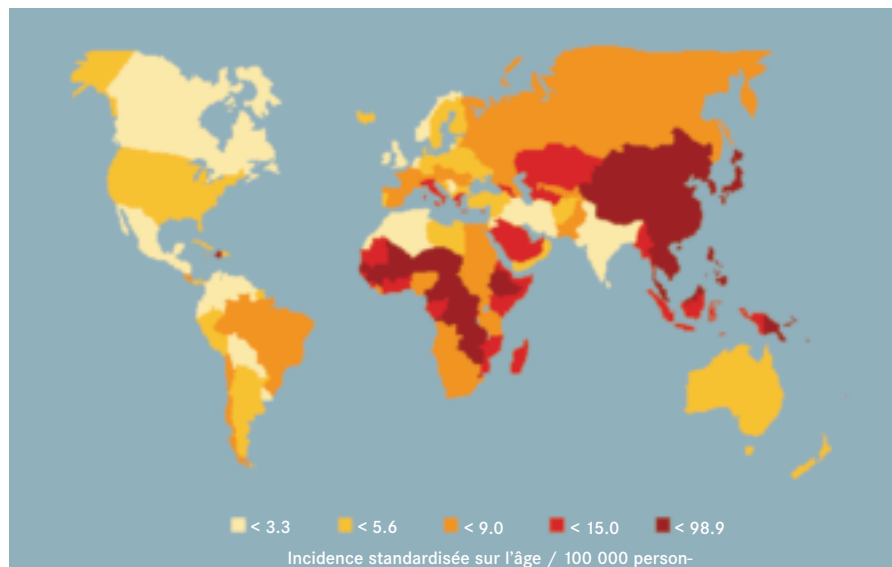


Fig. 5.37 Fardeau mondial du cancer du foie chez l'homme. Noter les taux d'incidence élevés dans certaines régions d'Afrique et d'Asie.

cer du foie est le cinquième cancer le plus fréquent chez l'homme dans le monde, mais le huitième chez la femme. Le cancer du foie est un problème de santé majeur dans les pays en développement où surviennent plus de 80 % de la totalité des cas dans le monde (457 000 nouveaux cas par an). Les taux d'incidence les plus élevés sont enregistrés en Chine (55 % du total mondial), au Japon, en Asie du Sud-Est et en Afrique sub-saharienne (Fig. 5.37). Dans les zones d'incidence élevée et faible, on observe une grande variabilité de l'incidence selon les groupes ethniques [2]. Les taux d'incidence spécifiques par âge montrent une variation géographique marquée (Fig. 5.38). En Gambie, ces taux atteignent un pic pour la classe d'âge 45-55 ans, alors qu'en Europe et aux Etats-Unis, on observe un risque élevé pour les classes d'âges élevées. Les tendances chronologiques du cancer du foie sont difficiles à interpréter en raison des modifications de la classification et de l'inclusion variable des tumeurs métastatiques [3]. Cependant, l'incidence du carcinome hépatocellulaire au Japon,

au Royaume-Uni, aux Etats-Unis et dans plusieurs pays Nordiques a augmenté de manière remarquable au cours des deux dernières décennies et s'est progressivement associée à des groupes d'âge plus jeunes [4]. Les taux de mortalité ont augmenté dans plusieurs régions, notamment en France. Certaines de ces augmentations peuvent être liées à une amélioration de la détection.

Etiologie

Des données expérimentales dans divers modèles *in vitro* et animaux ont démontrés les effets cancérigènes du virus de l'hépatite B (VHB) sur les hépatocytes, qui s'exercent par des mécanismes directs et indirects [5]. On a observé que l'ADN viral du VHB s'intègre à l'ADN des hépatocytes et pourrait servir de mutagène par insertion. La réplication virale dans les cellules infectées et la réponse immunitaire concomitante de l'hôte entraînent une inflammation persistante pouvant finalement évoluer vers une cirrhose et pourraient donc aussi entraîner une prédisposition à la cancérogénèse ; il s'agit là du mécanisme le plus

souvent lié au virus de l'hépatite C (VHC) (*Les infections chroniques*, p. 56). Des données épidémiologiques concordantes associent un risque important de carcinome hépatocellulaire à l'infection par le VHB, qui a donc été classée comme cancérogène pour l'homme dans le cadre des évaluations des *Monographies du CIRC* [6]. La prévalence des porteurs dans les pays en développement est élevée (10-15 %) et on peut estimer que les deux tiers des cas de cancer du foie dans les pays en développement peuvent être attribués à ce virus [7]. Le VHB est particulièrement impliqué dans le carcinome hépatocellulaire en Afrique et en Asie, et le VHC au Japon et aux Etats-Unis [4].

Dans les pays en développement, l'ingestion dans l'alimentation d'aflatoxines (produites par la moisissure *Aspergillus flavus* qui, dans des conditions chaudes et humides, contamine les céréales pendant leur conservation) et plus particulièrement d'aflatoxine B₁, est responsable du développement du carcinome hépatocellulaire ; par ailleurs, l'exposition aux aflatoxines et l'infection au VHB peuvent avoir une action synergique (*Les contaminants alimentaires*, p. 43). Dans les pays développés, les principaux facteurs de risque connus sont le tabagisme et un alcoolisme

chronique. La cirrhose représente le principal facteur de risque clinique de carcinome hépatocellulaire ; 70 à 90 % des carcinomes hépatocellulaires se développent chez des patients atteints de cirrhose macronodulaire.

Une surcharge en fer liée à une hémochromatose non traitée peut provoquer, dans certains groupes de patients, un risque de décès par carcinome hépatocellulaire pouvant atteindre 45 % [8]. Le carcinome hépatocellulaire peut toucher 37 % des patients atteints de tyrosinémie dépassant l'âge de deux ans ainsi que des patients ayant subi avec succès une transplantation du foie. D'autres troubles métaboliques pouvant être liés à un risque accru de carcinome hépatocellulaire ou d'autres cancers hépatiques sont la déficience en alpha-1-trypsine, l'hypercitrullinémie et la glycogénose (Tableau 5.6). Le cholangiocarcinome hépatique est rare dans la plupart des populations, à l'exception des populations du Nord de la Thaïlande où il est associé à une infection chronique par la douve du foie *Opisthorchis viverrini*, contractée lors de la consommation de poisson cru infecté.

Détection

Les programmes de dépistage par

Facteurs de risque et maladies prédisposant au cancer du foie

Carcinome hépatocellulaire

Infection chronique par le virus de l'hépatite B
Infection par le virus de l'hépatite C
Cirrhose du foie chronique
Hémochromatose non traitée
Tyrosinémie
Abus d'alcool
Aflatoxines
Utilisation prolongée de contraceptifs oraux
Stéroïdes anabolisants à doses élevées
Agents entraînant une prolifération des peroxisomes

Cholangiocarcinome

Infestation par une douve du foie (*Opisthorchis viverrini* et *Clonorchis sinensis*) (en particulier dans certaines régions de la Chine et d'Asie du Sud-Est)
Lithiase hépatique
Thorotrast (produit de contraste pour radiographie qui n'est plus utilisé)
Affections intestinales inflammatoires
Nitrosamines

Angiosarcome

Chlorure de vinyle (industrie des polymères)

Tableau 5.6 Facteurs de risques et maladies prédisposant au cancer du foie

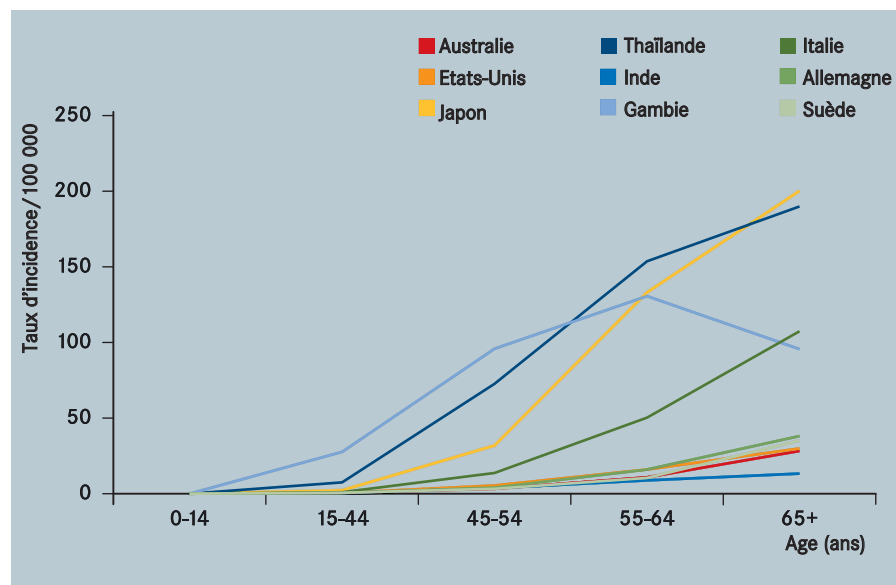


Fig. 5.38 Incidence spécifique du cancer du foie selon l'âge chez l'homme ; les taux sont plus élevés chez l'homme jeune dans les régions où l'hépatite virale est endémique.

échographie, avec ou sans présélection en fonction d'une augmentation des concentrations d'alpha-fœtoprotéine, n'ont pas permis de réduire la mortalité. Des observations récentes indiquent que l'ADN libre provenant de cellules tumorales peut être détecté dans le plasma de patients atteints de cancer du foie à un stade précoce. La détection des modifications génétiques concernées dans le plasma (par exemple mutation de *p53* au niveau du codon 249 chez les habitants de régions où l'incidence est élevée, et méthylation aberrante de *CDKN2A* dans la plupart des régions du globe) pourrait bientôt constituer une aide utile pour les tests de dépistage du carcinome hépatocellulaire. La disponibilité de tests génétiques simples apporterait une contribution importante aux programmes de dépistage.

Douleurs abdominales, une perte de



Fig. 5.39 Une femme en Gambie prépare un plat potentiellement contaminé par l'aflatoxine. L'association de l'ingestion d'aflatoxine et de l'hépatite B chronique constitue un risque élevé de carcinome hépatocellulaire (*Les Infections chroniques*, p. 56).

poids, de la fatigue, un œdème de l'abdomen et une anorexie constituent les symptômes courants du carcinome hépatocellulaire. La plupart des patients, particulièrement en Afrique Sub-saharienne, présentent une hépatomégalie ; d'autres signes communs sont des ascites et une jaunisse. Le carcinome hépatocellulaire, lorsqu'il infiltre un foie cirrhotique, compromet souvent la fonction hépatique déjà atteinte et entraîne donc le décès avant d'atteindre une taille importante, comme c'est le cas chez la plupart des patients japonais et américains [8]. Le cholangiocarcinome intrahépatique est caractérisé par un malaise généralisé, des douleurs abdominales légères et une perte de poids, puis par une jaunisse et une cholangite aux derniers stades [9]. La majorité des cas peuvent être diagnostiqués par tomographie assistée par ordinateur (TDM) (Fig. 5.40) et par échographie. Le diagnostic définitif peut dépendre d'une analyse histologique par cytoponction à l'aiguille fine. La cholangiographie endoscopique rétro-

grade, transhépatique ou par résonance magnétique peut identifier le niveau d'obstruction des voies biliaires en cas de cholangiocarcinome intrahépatique.

Pathologie et génétique

Le carcinome hépatocellulaire est une tumeur épithéliale maligne dérivée des hépatocytes qui ressemble donc au foie normal aussi bien sur le plan structurel que sur le plan cytogénétique. Les petits carcinomes hépatocellulaires, au stade précoce (moins de 2 cm), sont bien différenciés sur le plan histologique et arrangés selon un schéma trabéculaire fin sans capsule (Fig. 5.42) [8]. Les cellules tumorales croissent sous forme de cordes d'épaisseur variable séparées par des espaces sanguins de type sinusoidal. On pense que le carcinome hépatocellulaire progresse d'une hyperplasie adénomateuse (ou de nodules dysplasiques), en passant par une hyperplasie atypique, pour aboutir en un carcinome hépatocellulaire précoce. Les trabécules s'épaississent au cours de la dédifférenciation. Les nodules cancéreux plus grands peuvent comprendre plus de deux types de tissus de degré histologique différent [10]. L'invasion dans les vaisseaux sanguins, en particulier dans la veine porte, est une caractéristique du carcinome hépatocellulaire. Les cellules malignes produisent de l'alpha-fœtoprotéine qui peut être détectée dans le sérum de la plupart des patients. Les modifications génétiques observées dans le carcinome hépatocellulaire peuvent être directement liées à des facteurs environnementaux pertinents. Dans les zones où l'exposition à l'aflatoxine B₁ est élevée, la mutation du troisième nucléotide au codon 249 de *p53* est fréquente, compatible avec une erreur de codage due à la liaison de l'aflatoxine (formation d'adduits) à des nucléotides concernés de l'ADN. Il est prouvé que la mutation de *p53* survient très tôt dans les régions à incidence élevée de carcinome hépatocellulaire alors qu'elle survient tardivement au cours de la progression dans les pays industrialisés. Dans les carcinomes hépatocellulaires associés à une faible exposition à l'aflatoxine, la mutation de divers autres sites de *p53* peut être détectée. Certaines parties

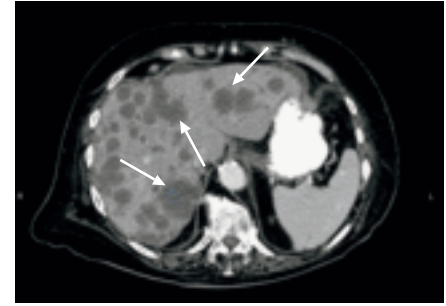


Fig. 5.40 Image obtenue par TDM d'un carcinome hépatocellulaire multifocal (flèches).

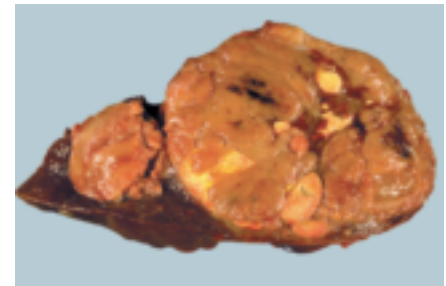


Fig. 5.41 Apparence macroscopique d'un carcinome hépatocellulaire

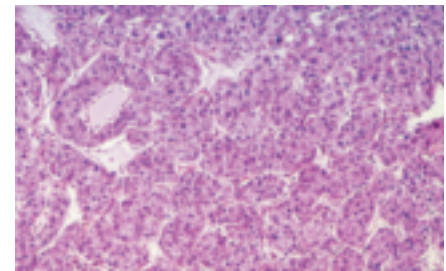


Fig. 5.42 Apparence histologique du carcinome hépatocellulaire : carcinome trabéculaire bien différencié contenant de nombreux vaisseaux capillaires de type sinusoidal.

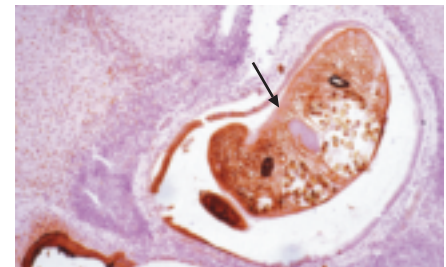


Fig. 5.43 L'infection par la douve du foie *Opisthorchis viverrini* (flèche) est classiquement associée au cholangiocarcinome dans certaines régions d'Asie.

du génome du VHB sont souvent intégrées à l'ADN tumoral et exprimées.

L'activation mutationnelle d'oncogènes connus est rare [10]. Des mutations ponctuelles de *KRAS* et une co-amplification du gène de la cycline D1 ne sont détectées que dans une minorité de cas de carcinome hépatocellulaire. On observe des mutations du gène de la β -caténine dans un tiers des tumeurs examinées environ. Ainsi, la séquence d'événements génétiques (Tableau 5.7) qui mène au carcinome hépatocellulaire est peu connue et peut varier d'une tumeur à l'autre.

Le cholangiocarcinome intrahépatique (Fig. 5.43) présente des cellules ressemblant aux cellules des voies biliaires, site parasité par les douves du foie [9]. La plupart des cholangiocarcinomes intrahépatiques sont des adénocarcinomes présentant des structures tubulaires et/ou papillaires avec un stroma fibreux variable. Des mutations des gènes *KRAS* et *p53* sont les anomalies génétiques les plus courantes identifiées.

Traitement

Le traitement des tumeurs primitives malignes du foie dépend de l'étendue de l'atteinte et de la fonction hépatique sous-jacente [11]. Le système de détermination du stade d'évolution le plus couramment utilisé est celui dans lequel on évalue le patient en se fondant sur les critères indésirables que sont les ascites, la concentration d'albumine sérique et de bilirubine et la taille de la tumeur. Le système TNM (encadré : *Classification TNM des tumeurs malignes*, p. 126) est moins utile car il ne tient pas compte de l'atteinte hépatique sous-jacente. Le cancer du foie a une évolution rapide et progressive : seuls 10 % des patients environ survivent au moins cinq ans aux Etats-Unis. Ce pourcentage est nettement plus faible dans les pays en développement (Fig. 5.44).

En l'absence d'atteinte extrahépatique, une résection avec marges pathologiques négatives constitue le traitement de base des néoplasies hépatiques malignes. Chez les patients pour lesquels on s'attend à un reliquat hépatique de petite taille, on utilise l'embolisation de la veine porte pour augmenter la taille du reliquat hépa-

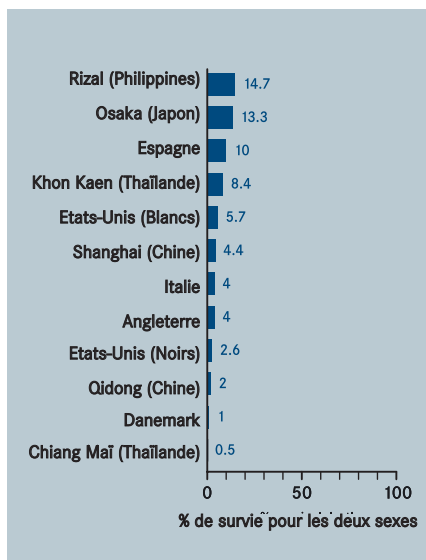


Fig. 5.44 Survie relative à cinq ans après diagnostic du cancer du foie.

tique futur [11]. Le fait que la plupart des carcinomes hépatocellulaires touchent un foie cirrhotique exclut pour de nombreux patients la possibilité d'une résection chirurgicale, en raison du risque d'insuffisance hépatique. D'autres techniques, utilisées seules ou comme adjuvants à la résection, incluent l'ablation par radiofréquence et la cryoablation. La transplantation de foie a été utilisée pour des patients non candidats à une résection, bien que l'utilisation de cette procédure ait décliné en raison de nombreux facteurs, notamment la fréquence des décès par récurrence de la tumeur, en particulier dans le foie transplanté, et le manque d'organes disponibles.

Le carcinome hépatocellulaire est largement résistant à la radiothérapie [10]. Les traitements non chirurgicaux incluent la perfusion dans l'artère hépatique de médicaments ou d'agents thrombotiques (port ou pompe), la chimio-embolisation et l'injection percutanée d'alcool ou d'acide acétique, bien que les effets secondaires soient nombreux et que les avantages pour le patient non candidat à une résection soient douteux [4, 11]. Le lipiodol marqué à l'iode 131 (huile d'œillette iodée) en injection hépatique intra-artérielle est prometteur pour l'avenir [4, 12]. Des résultats obtenus récemment

Carcinome hépatocellulaire

Familial

CDKN 2A, APC et BRCA2

Sporadique

Intégration du génome du VHB

p53

CDKN2A

M6P/IGF2R

Membres de la famille du gène *SMAD*

Cycline D et cycline A

Fonction *MET* altérée ?

Cholangiocarcinome intra-hépatique

KRAS

p53

c-erbB2

Oncogène *MET*

E-cadhérine, α -cadhérine, β -cadhérine

BCL2

Téломérase

Tableau 5.7 Gènes impliqués dans le développement du cancer du foie.

semblent indiquer qu'un traitement chimiothérapique associant le cisplatine, la doxorubicine, l'interféron et le 5-fluorouracile pourrait provoquer une réponse, bien qu'aucun agent, seul ou en association, n'ait jusqu'à présent amélioré la survie. Le traitement hormonal est également décevant, bien que les résultats obtenus avec l'octréotide soient plus prometteurs que ceux obtenus avec le tamoxifène. Le cancer hépatocellulaire métastatique s'étend couramment au poumon et aux os. La réponse à la chimiothérapie et à la thérapie loco-régionale est mauvaise [12]. Le foie est aussi un site fréquent de métastase de cancers touchant d'autres sites, le plus courant étant le cancer colorectal.

Compte tenu du mauvais pronostic et en l'absence de traitements efficaces du cancer hépatocellulaire, le développement des programmes de prévention revêt une importance critique (*Vaccination contre l'hépatite B*, p. 146).

REFERENCES

1. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P, eds (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARCPress.
2. Engstrom PF, McGlynn K, Hoffman JP (1997) Primary neoplasms of the liver. In: Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR eds, *Cancer Medicine*, Williams and Wilkins, 1923-1938.
3. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS (2001) Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*, 37 Suppl 8: S4-66.
4. Bergsland EK, Venook AP (2000) Hepatocellular carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 12: 357-361.
5. Okuda K (2000) Hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*, 32: 225-237.
6. IARC (1994) *Hepatitis Viruses (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 59)*, Lyon, IARCPress.
7. Pisani P, Parkin DM, Muñoz N, Ferlay J (1997) Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6: 387-400.
8. Schafer DF, Sorrell MF (1999) Hepatocellular carcinoma. *Lancet*, 353: 1253-1257.
9. Nakanuma Y, Sripa B, Vatanasapt V, Leong AS-Y, Ponchon T, Ishak KG (2000) Intrahepatic cholangiocarcinoma. In: Hamilton SR, Aaltonen, LA eds, *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, Lyon, IARCPress, 173-180.
10. Hirohashi S, Ishak KG, Kojiro M, Wanless IR, Theise ND, Tsukuma H, Blum HE, Deugnier Y, Laurent Puig P, Fischer HP, Sakamoto M (2000) Hepatocellular carcinoma. In: Hamilton SR, Aaltonen, LA eds, *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, Lyon, IARCPress, 159-172.
11. Vauthey NJ (1999) *Multidisciplinary approaches to primary and metastatic liver cancer*, 2nd UICC Cancer Management Meeting: The Team Approach to Cancer Management, 14-18 April 1999, Antwerp, Belgium. <http://www.uicc.org/publ/antwerp/landmarks4.htm>
12. Clingan PR (1998) Hepatobiliary carcinoma. In: Morris D, Kearsley J, Williams C eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers.

SITES INTERNET

- NCI Liver Cancer Homepage:
http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/liver/
- American Association for the Study of Liver Diseases:
<http://www.aasld.org/>

LES CANCERS DE L'APPAREIL GENITAL MASCULIN

RESUME

- > Le cancer de la prostate entraîne environ 200 000 décès chaque année dans le monde ; il touche principalement l'homme âgé dans les pays développés
- > Les facteurs de risque incluent un apport calorique élevé et un faible niveau d'activité physique. Les hommes noirs présentent le risque le plus élevé, les hommes blancs présentent un risque intermédiaire et les hommes asiatiques présentent un risque plus faible. L'incidence enregistrée augmente dans de nombreux pays, en partie à cause de la recherche de concentrations sériques élevées de l'antigène spécifique de la prostate.
- > Le cancer du testicule touche principalement des hommes jeunes, avec près de 50 000 nouveaux cas chaque année dans le monde. L'incidence augmente dans de nombreux pays développés ; son étiologie est en grande partie inconnue.
- > Le taux de survie moyen à cinq ans est de plus de 95 %, principalement grâce à l'efficacité de la chimiothérapie au cisplatine ; une survie sans maladie à long terme peut même être obtenue dans des cas de cancer du testicule métastatique.

LE CANCER DE LA PROSTATE

Définition

La majorité des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes de nature hétérogène se développant principalement dans la zone périphérique de la prostate.

Epidémiologie

Le cancer de la prostate est le troisième cancer le plus fréquent chez les hommes dans le monde, avec 543 000 nouveaux cas chaque année. Dans la majorité des pays les plus développés et des pays en développement, le cancer de la prostate est la néoplasie la plus couramment diagnostiquée chez l'homme ayant dépassé l'âge moyen.

Récemment, les taux d'incidence (Fig. 5.45) du cancer de la prostate ont été

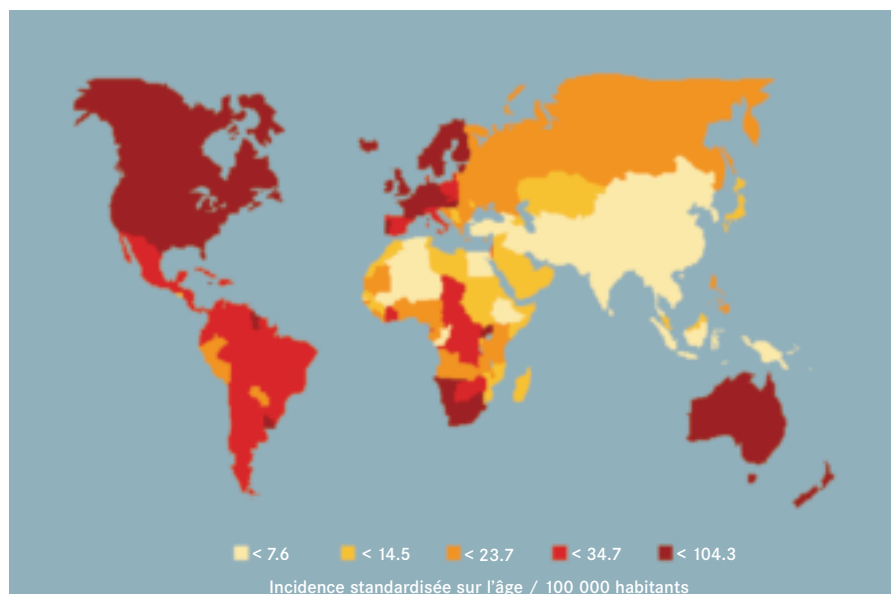


Fig. 5.45 Incidence mondiale du cancer de la prostate. Les taux les plus élevés s'observent dans les pays développés et dans certaines régions d'Afrique.

influencés par le diagnostic de cancers latents (dont la présence a été décelée par le dépistage de sujets asymptomatiques) ainsi que par la détection de cancers latents dans des tissus retirés lors d'opérations de prostatectomie, ou à l'autopsie. Ainsi, particulièrement là où les examens de dépistage sont courants, l'incidence enregistrée peut apparaître très forte par rapport aux niveaux antérieurs. Aux Etats-Unis, par exemple, l'introduction du dépistage fondé sur le dosage de l'antigène spécifique de la prostate (PSA, Prostate-Specific Antigen) a entraîné une énorme augmentation du nombre de diagnostics de cancer de la prostate, l'incidence enregistrée atteignant désormais 104 cas pour 100 000 personnes, ce qui en fait de loin le cancer le plus fréquemment diagnostiqué chez les hommes (*Dépistage du cancer de la prostate*, p. 162). Des changements similaires ont été observés en Australie, en Finlande et en Suède. Cependant, les taux d'incidence et, dans une moindre mesure, les taux de mortalité augmentent dans de nombreux autres

pays où l'on peut exclure un quelconque impact des actions de dépistage. On reconnaît même une augmentation dans les pays d'Asie où le risque est faible, par exemple au Japon et en Chine, ainsi qu'en Afrique. Ces changements suggèrent une influence du mode de vie ou de facteurs environnementaux dans l'étiologie du cancer de la prostate.

La prévalence du cancer de la prostate latent est caractérisée par une variation géographique et ethnographique bien moindre que pour le cancer de la prostate clinique, les classifications spécifiques d'ethnie étant pratiquement identiques du point de vue de l'incidence [1]. Le risque, sur toute une vie, de cancer en microfoyers est estimé à au moins 30 % de la population masculine, avec progression vers un cancer clinique pour environ 10 %, alors que le risque de décéder d'un cancer de la prostate est d'environ 3 %.

L'incidence et la mortalité augmentent avec l'âge, les pics étant atteints autour de la septième décennie de vie, selon le degré de prise de conscience et la mise en

Certains	Possibles	Incertains
Age	Androgènes	Taille
Alimentation riche en graisses	Race	Activité sexuelle
Antécédents familiaux	<i>Œstrogènes</i>	Vasectomie
	<i>Sélénium</i>	<i>Vitamine A</i>
	<i>Vitamines E/D</i>	<i>Calcium</i>
	<i>Phyto-œstrogènes</i>	<i>Lycopène</i>

Tableau 5.8 Facteurs de risque et facteurs protecteurs (en italiques) du cancer de la prostate

œuvre de programmes au sein de différentes populations. Le faible taux de mortalité indique que de nombreux hommes sont en vie après un diagnostic de cancer de la prostate - 1,37 million à cinq ans, sur l'année 2000, d'après les estimations - ce qui fait de ce cancer le plus prévalent chez l'homme. Plus que tout autre cancer, le cancer de la prostate est un cancer de l'homme âgé. Ainsi, près des trois quarts des cas dans le monde touchent des hommes de 65 ans et plus. La distribution des taux de mortalité est moins affectée que l'incidence par les effets du diagnostic précoce de cancers asymptomatiques (que cela soit par dépistage ou détection d'un cancer latent dans des tissus prélevés au cours d'opérations de prostatectomie). Les taux de mortalité sont comparativement élevés en Amérique

du Nord, en Europe du Nord et occidentale, en Australie/Nouvelle-Zélande, dans certaines régions d'Amérique du Sud (Brésil) et dans les Caraïbes, ainsi que dans une grande partie de l'Afrique Sub-saharienne ; ils sont faibles dans les populations asiatiques et en Afrique du Nord (Fig. 5.46). La mortalité est 26 fois plus faible en Chine qu'aux Etats-Unis (cette différence correspond à un facteur de 90 pour l'incidence). Des différences sont évidentes selon la race aux Etats-Unis, où la population noire présente l'incidence (et la mortalité) la plus élevée, avec des chiffres environ 35 % plus élevés que les chiffres observés chez les Blancs, qui eux-mêmes présentent des taux considérablement plus élevés que les populations d'origine asiatique (Chinois, Japonais, Coréens).

Etiologie

L'âge est le facteur de risque le plus fortement associé au cancer de la prostate. Le développement de cette affection maligne est un processus en plusieurs étapes associé à une longue évolution naturelle [2]. On peut supposer que le déclenchement des lésions précancéreuses et du cancer microscopique est influencé par des facteurs environnementaux, ce qui indique des causes liées au style de vie et donc pointe vers des stratégies de prévention primaire. Bien que de nombreux facteurs de risque d'adénocarcinome de la prostate (Tableau 5.8) aient un lien étiologique relativement faible, la forte association de schémas raciaux, familiaux et géographiques avec la mortalité attire l'attention vers un rôle important d'interactions gènes - environnement comme schéma déterminant de la maladie. D'après des schémas diététiques, les graisses saturées constitueraient un facteur de risque significatif, alors que les micronutriments comme les vitamines A, E et D, le sélénium, le lycopène et le calcium pourraient avoir un effet protecteur contre ce cancer.

Le rôle des hormones, en particulier des androgènes, est évidemment important, étant donné l'impact de l'orchidectomie bilatérale (excision des testicules) sur la progression. Cependant, la base endocrinienne de la cancérogenèse n'est pas encore complètement comprise. Les polymorphismes génétiques du récepteur de l'androgène pourraient être plus importants qu'un déséquilibre quelconque des hormones

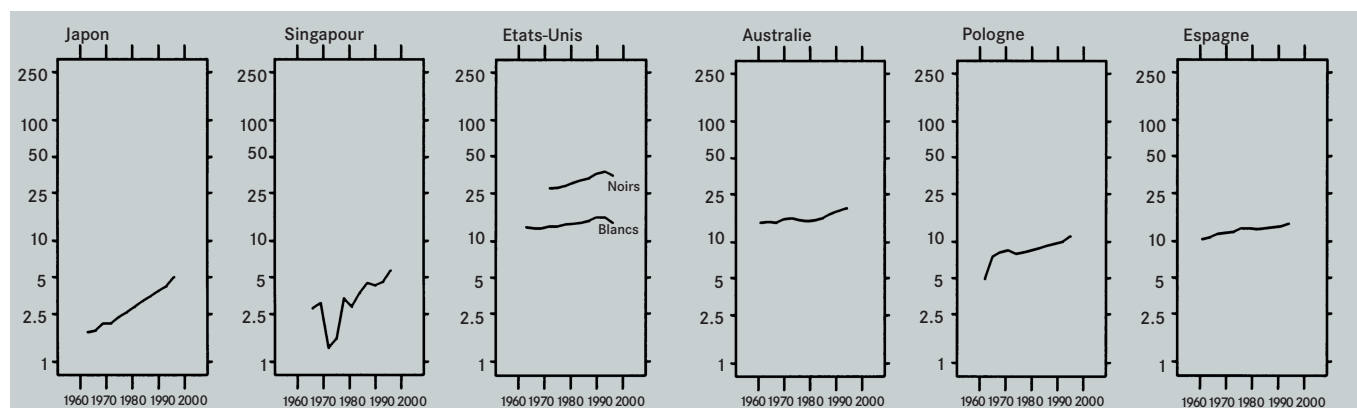


Fig. 5.46 Tendances de la mortalité par cancer de la prostate. Bien que les taux de mortalité aient généralement augmenté au cours des 30 dernières années, dans certaines régions, par exemple aux Etats-Unis, la mortalité diminue actuellement. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer*, 37 Suppl. 8: S4-66.

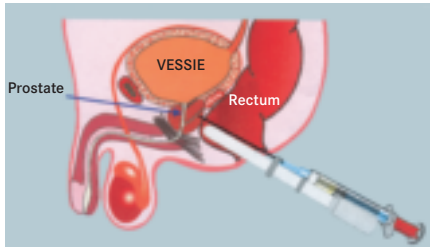


Fig. 5.47 Schéma décrivant la configuration du patient pendant l'imagerie transrectale par échographie de la prostate, technique importante pour mesurer le volume de la prostate et pour diriger les biopsies du tissu prostatique.

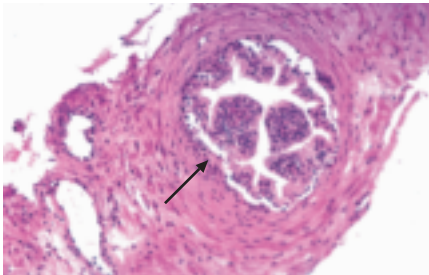


Fig. 5.48 Lésion précancéreuse de la prostate : cette biopsie montre une néoplasie intraépithéliale prostatique (flèche) dans une glande dilatée.

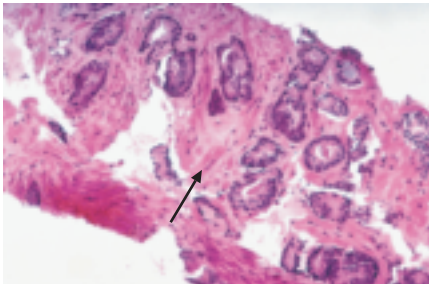


Fig. 5.49 Biopsie de la prostate présentant un foyer (flèche) d'adénocarcinome moyennement différencié ayant une architecture tubulaire.

dans la circulation. Les études portant sur la taille, la vasectomie, l'activité sexuelle et le tabagisme comme facteurs de risque ont eu jusque là des résultats équivoques peu concluants.

Un régime alimentaire caractéristique des pays asiatiques comme ceux du Japon et de la Chine, avec peu d'apports en graisse et par conséquent, un faible poids corporel, accompagné d'un apport relativement élevé en phyto-œstrogènes (encadré :

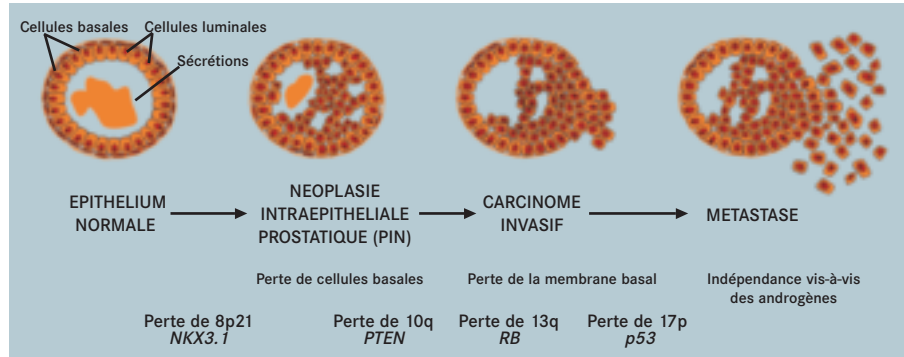


Fig. 5.50 Les stades de progression du cancer de la prostate sont corrélés à la perte de régions chromosomiques spécifiques et de gènes candidats suppresseurs de tumeur.

Les Phyto-œstrogènes et la prévention du cancer, p. 78) pourrait constituer un moyen de limiter la croissance et la progression du cancer de la prostate. Une stratégie préventive consisterait à augmenter l'apport en phytoœstro-gènes, essentiellement en isoflavonoïdes, lignanes et peut-être certains flavonoïdes [3]. Le nombre potentiel d'années de vie sauvées par des mesures de prévention du cancer de la prostate pourrait être moindre que pour des cancers apparaissant plus tôt au cours de la vie, mais le nombre d'homme atteints par cette maladie dans le monde justifie que l'on se consacre à cet effort de prévention (*Dépistage du cancer de la prostate*, p. 162).

Détection

La présence de symptômes affectant l'appareil urinaire inférieur (par exemple difficultés à uriner, besoins fréquents) au-delà de l'âge de 50 ans est principalement due à une hypertrophie prostatique bénigne concomitante. Un cancer latent peut évoluer vers un adénocarcinome, qui peut infiltrer les organes génito-urinaires locaux et donner lieu à des métastases à distance, en particulier osseuses. Le toucher rectal est la manière la plus simple de détecter des anomalies anatomiques de la prostate et une asymétrie avec induration indique un cancer de la prostate. Des concentrations accrues de PSA peuvent confirmer les soupçons et orienter sur une biopsie guidée par échographie, une fois que le patient aura été informé des conséquences de ces deux procédures

médicales [4]. La bonne pratique clinique exige un diagnostic différentiel pour les patients symptomatiques (analyse des données cliniques visant à déterminer la nature spécifique de la maladie) alors que les patients asymptomatiques, en particulier au-delà de 70 ans, doivent être conseillés à propos des avantages et des inconvénients d'une poursuite des examens et du traitement. L'imagerie ne fournit aucun avantage supplémentaire pour confirmer la suspicion de cancer de la prostate. Les biopsies transrectales guidées par échographie permettent d'établir les dimensions de la prostate et de localiser efficacement les six biopsies habituelles (Fig. 5.47). Les examens radiologiques, comme la tomодensitométrie, l'IRM et en particulier les examens osseux, sont réalisés uniquement afin de déterminer le stade d'un cancer diagnostiqué. Les immunoprotéines radiomarquées pourraient aussi offrir une amélioration potentielle de l'imagerie.

Pathologie et génétique

Le cancer de la prostate est une forme de néoplasie à croissance lente mais continue, présente sous sa forme préclinique chez l'homme dès l'âge de 30 ans, qui reste latente pendant 20 ans avant de progresser vers le cancer clinique malin agressif dont l'incidence maximale est généralement atteinte au cours de la septième décennie de vie. On pense que la néoplasie intraépithéliale prostatique (Fig. 5.48) représente le précurseur du cancer de la prostate. Les termes cancer de la prostate en microfoyers, latent ou

incident, sont utilisés pour décrire de petites tumeurs histologiques détectées à l'autopsie ou dans des échantillons prélevés par chirurgie, dont la prévalence est corrélée à l'âge. Les études de Sakr [5] ont attiré l'attention sur l'incidence relativement élevée de ces cancers microscopiques avant l'âge de 50 ans.

La plupart des cancers de la prostate sont des adénocarcinomes (Fig. 5.49), généralement hétérogènes, qui se développent principalement dans la zone périphérique de la prostate. Un cancer clinique a un volume de plus de 0,5 cm³ et il est moins bien différencié que les cancers latents. Une croissance lente avec des temps de doublement longs ainsi qu'une dé-différenciation au cours du temps, même aux stades avancés de la maladie, sont caractéristiques du cancer de la prostate [3]. Les stades de progression sont associés à des altérations génétiques spécifiques.

On estime que jusqu'à 10 % de tous les cas de cancer de la prostate peuvent être héréditaires. Deux locus de prédisposition génétique familiale ont été cartographiés à ce jour sur le chromosome X et sur le chromosome 1p [6]. Le cancer de la prostate est génétiquement instable et ses mutations génomiques peuvent être divisées en cinq types majeurs : modifications de séquence subtiles, altérations du nombre de chromosomes (aneuploïdie), translocations chromosomiques, amplifications de gènes et délétions alléliques. Les protéines supprimeuses de croissance tumorale comme p53 et bcl-2 sont actuellement en cours d'évaluation afin de déterminer leur valeur pronostique, en même temps qu'une large gamme d'autres altérations génétiques [7-9].

Traitement

La différence spectaculaire entre le cancer de la prostate localisé curable et l'atteinte incurable à un stade avancé a suscité des controverses importantes concernant l'impact du diagnostic précoce et du traitement adéquat. Pour une atteinte localisée, affectant des patients ayant une espérance de vie raisonnable, la guérison constitue l'objectif ultime [10]. La prostatectomie radiale (prostatectomie rétropubienne, périnéale ou laparoscopique) est habituellement recommandée pour les patients ayant une

espérance de vie supérieure à 10 ans. Bien que le taux de guérison soit très élevé, les effets secondaires peuvent inclure l'incontinence (2-10 %) et l'impuissance (30-90 %). En raison de l'incapacité à produire du sperme qui en résulte, on peut informer les hommes souhaitant avoir des enfants sur la possibilité de conserver du sperme dans une banque. La radiothérapie est efficace et peut être recommandée aux patients inopérables. La proctite (inflammation du rectum) est cependant un effet secondaire courant de la radiothérapie externe classique (elle survient sous une forme sévère chez 3 à 5 % des patients), de même que les troubles de l'érection (6-84 %) [11]. La radiothérapie conformationnelle ou la brachythérapie sont d'autres traitements possibles. Un cancer localement avancé est fréquemment traité par l'association d'un traitement endocrinien et d'une radiothérapie, tandis que le traitement endocrinien constitue la base pour l'atteinte métastatique. Ce traitement endocrinien peut comprendre des agonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante, des anti-androgènes ou une orchidectomie. Le choix initial du traitement sera optimal après que le patient ait été conseillé et lorsqu'il est possible de s'appuyer sur une équipe pluridis-

ciplinaire. Le traitement endocrinien permet presque systématiquement d'obtenir une rémission temporaire de la maladie, suivie d'une récurrence et du développement d'un cancer ne répondant pas au traitement endocrinien. Ce type de maladie exige une prise en charge agressive mais compatissante, selon l'état de santé général du patient. Il sera cependant essentiel de poursuivre les recherches afin d'établir le traitement optimal spécifique pour chaque patient.

Le stade et le degré déterminent l'issue de la maladie, qu'elle soit localisée ou avancée. Le facteur limitant la guérison est la présence d'une extension hors de la prostate, qui accompagne souvent le traitement chirurgical en raison de l'incertitude de la détection d'une perforation extra-capsulaire avant l'opération. Le système TNM (encadré : *Classification TNM des tumeurs malignes*, p. 126) est universellement reconnu. La différenciation ou degré de la tumeur est un facteur pronostique dominant bien reconnu qui prédit l'issue de la maladie à tous les stades, indépendamment du traitement administré. Le système de notation du grade de Gleason est maintenant largement accepté comme moyen d'évaluer le degré histologique de différenciation. Les

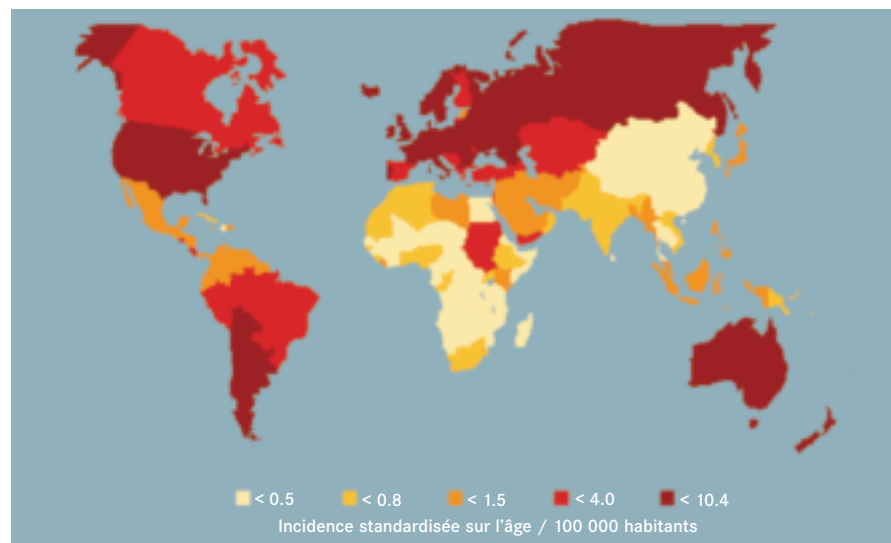


Fig. 5.51 Incidence mondiale du cancer du testicule. Les taux les plus élevés s'observent dans les populations blanches aisées.

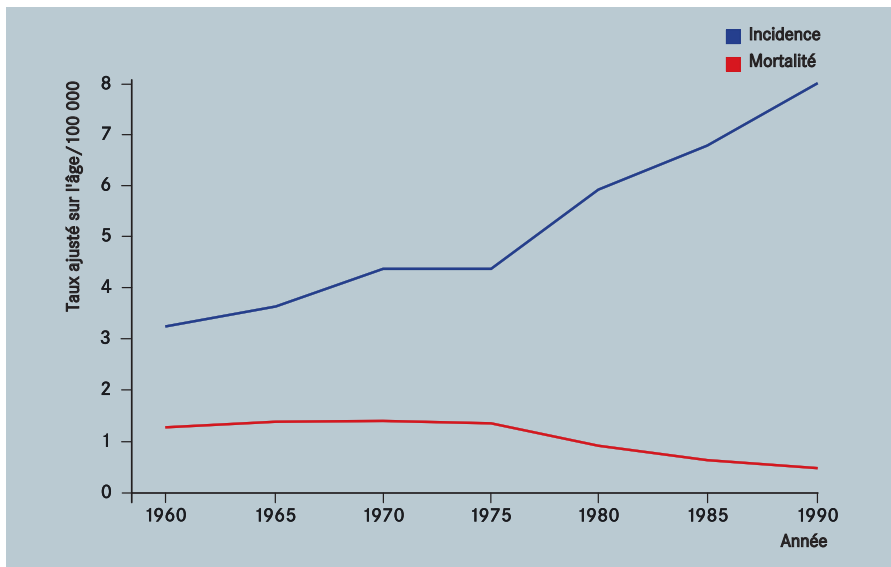


Fig. 5.52 Tendances de l'incidence et de la mortalité par cancer du testicule en Norvège, de 1960 à 1990. L'incidence a significativement augmenté alors que la mortalité a diminué grâce à l'efficacité de la chimiothérapie

concentrations sériques de PSA et la taille de la tumeur sont des indications précieuses ; d'autres facteurs de pronostic prometteurs incluent les kallikréines, la densité de microvaisseaux, les facteurs de croissance épidermique et les récepteurs androgènes. En réglant ou en intégrant les différents facteurs de pronostic dans un nomogramme ou en réalisant une analyse par un système artificiel de réseau neural, on pourra à l'avenir obtenir de meilleures probabilités pour chaque patient [12].

La durée de la survie après diagnostic est significativement plus importante dans les pays à risque élevé (80 % aux Etats-Unis contre 40 % dans les pays développés), bien que ce pronostic plus favorable puisse être dû au nombre plus important de cancers latents détectés par les procédures de dépistage dans ces pays.

LE CANCER DU TESTICULE

Définition

Les tumeurs malignes les plus courantes du testicule (>90 %) sont des tumeurs germinales, classifiées comme séminomes ou non-séminomes. Parmi les tumeurs testiculaires moins courantes, on compte les tumeurs des cellules interstitielles du testicule, les tumeurs de

Sertoli, le rhabdomyosarcome et, chez l'homme âgé, le lymphome non hodgkinien.

Epidémiologie

Le cancer du testicule représente 1,5 % de la totalité des cancers chez l'homme dans les populations les plus nettement touchées et environ 0,5 % ailleurs. Environ 49 300 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année dans le monde. Une augmentation rapide de l'incidence a été observée dans la plupart des pays, au point que, dans certaines populations, le cancer du testicule est l'affection maligne la plus courante chez l'homme, de 15 à 34 ans. Les raisons de cette tendance ne sont pas vraiment comprises, bien qu'une amélioration des procédures de diagnostic puisse en être partiellement responsable. L'incidence la plus forte s'observe en Europe centrale (Danemark, Norvège et Allemagne) et généralement dans les populations blanches des pays développés (Fig. 5.51). Aux Etats-Unis et en Europe occidentale, l'incidence des tumeurs germinales est 1 pour 500 ou 15-20 pour 100 000 hommes par an. L'incidence est faible en Afrique et en Asie, y compris au Japon, Israël étant le seul pays présentant un taux intermédiaire. Le cancer du testicule peut survenir à tout

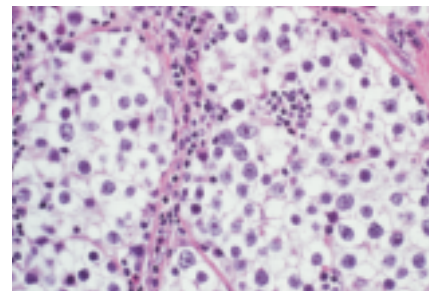


Fig. 5.53 Histologie d'un séminome présentant des cellules uniformes ressemblant à des cellules germinales primitives, de grands noyaux vésiculaires et un cytoplasme transparent riche en glycogène. Noter les infiltrats lymphocytaires disséminés.

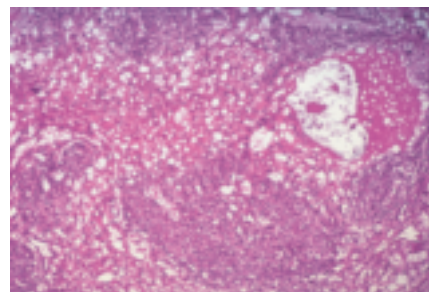


Fig. 5.54 Carcinome embryonnaire caractérisé par une prolifération pleiomorphe contenant des structures glandulaires.

âge. Le risque est maximal au cours des troisième et quatrième décennies de vie et décline après l'âge de 50 ans ; l'âge médian lors du diagnostic d'un non-séminome testiculaire est de 24 ans, et lors du diagnostic du séminome testiculaire, il est de 34 ans. La mortalité a nettement décliné depuis l'introduction du cisplatine comme base de la chimiothérapie, au milieu des années 1970.

Etiologie

Aucune cause environnementale générale pertinente du cancer du testicule n'a été établie. Il y a une incidence accrue de la maladie chez les sujets ayant un antécédent de testicule non descendu, de féminisation testiculaire, ainsi que chez les sujets ayant un antécédent familial de cancer du testicule. L'exposition *in utero* à des œstrogènes exogènes pourrait augmenter le risque de cancer testiculaire en raison d'une incidence accrue de cryptorchidie et de dysgénésie. Un antécédent d'exposition

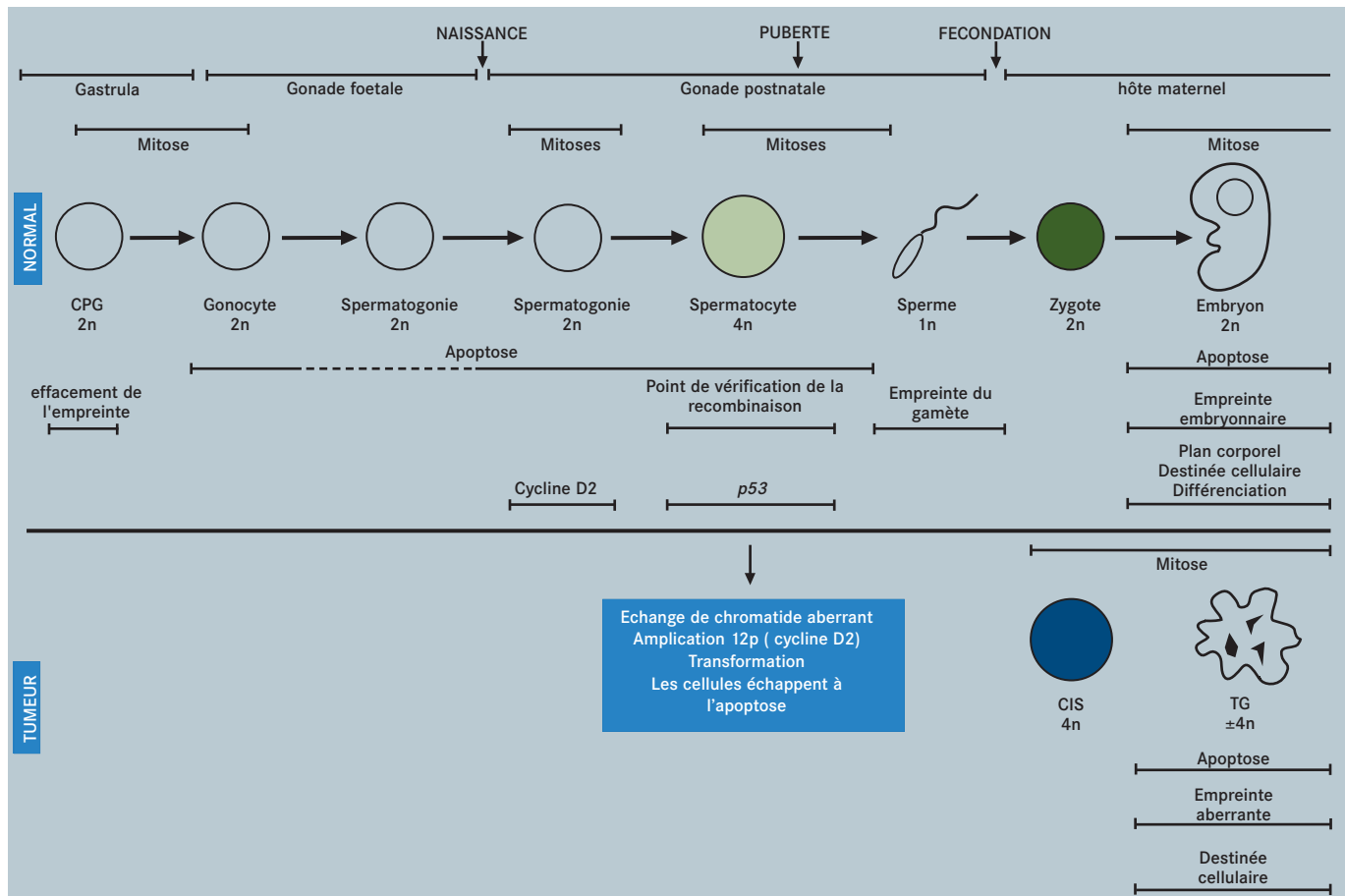


Fig. 5.55 Développement normal et néoplasique de la cellule germinale mâle. La division d'une cellule souche, le spermatocyte (4n), produit 4 cellules germinales dotées chacune d'un groupe de chromosomes (1n). La fusion de l'œuf et du sperme pour former le zygote double le nombre de chromosomes (2n). Un développement aberrant peut produire une cellule ayant un nombre double de chromosomes (4n). CIS = carcinome *in situ*, TG = tumeur de cellule germinale, CGP = cellule germinale primordiale.

maternelle au diéthylstilbestrol est associé à un risque relatif pouvant être augmenté jusqu'à 5,3 fois [13]. Le cancer du testicule est plus courant dans les groupes socio-économiques plus élevés. Il semble que les facteurs hormonaux et génétiques soient importants, mais à l'heure actuelle non élucidés ; d'autres facteurs pourraient inclure l'influence de la chaleur [14].

Détection

La plupart des patients avec une tumeur germinale testiculaire présentent un œdème indolore ou un nodule sur le testicule. Ce cancer se manifeste également par des lombalgies (dues à une métastase rétropéritonéale), une hémoptysie (conséquence à

des métastases pulmonaires) et une gynécomastie (développement excessif des glandes mammaires chez l'homme). Le diagnostic repose sur l'examen clinique, l'échographie et la biopsie. Chez les patients atteints de non-séminomes, les marqueurs tumoraux sériques alpha-fœtoprotéine et/ou gonadotrophine chorionique humaine sont élevés chez 80 % des patients ayant une atteinte disséminée et chez 50 % au stade précoce de la maladie. Les patients atteints de séminome testiculaire peuvent présenter des concentrations modérément élevées de gonadotrophine chorionique humaine et de déshydrogénase lactique.

Il n'existe aucun test de dépistage fiable du cancer du testicule. En raison de sa faible

incidence et de son taux de guérison élevé, les recommandations concernant l'auto-examen des testicules et l'impact de l'auto-évaluation sont controversées.

Pathologie et génétique

Environ 90 % des atteintes malignes du testicule proviennent des cellules germinales. Ces tumeurs sont classées comme des séminomes (40 %) (Fig. 5.53) ou comme des non-séminomes, qui englobent des tumeurs embryonnaires (20 à 25%) (Fig. 5.54), des tératomes (25 à 30%) et des chorio-carcinomes (1%). Les tumeurs germinales peuvent aussi provenir de sites primitifs extra-gonadiques. Les tumeurs germinales ovariennes chez la jeune femme

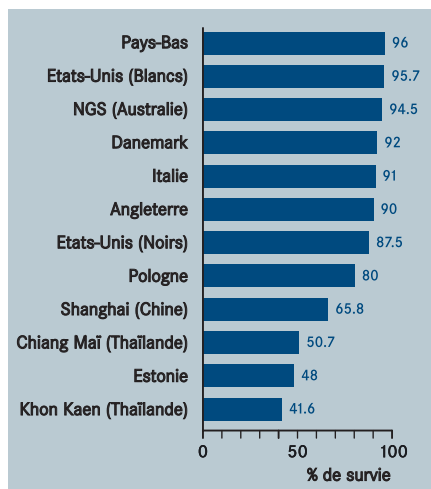


Fig. 5.56 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer du testicule.

partagent des caractéristiques cliniques et les approches de traitement des tumeurs des cellules germinales mâles. Les tumeurs germinales sont fréquemment associées à la présence de l'isochromosome 12p (chromosome 12 anormal doté de deux bras courts identiques), une région contenant le gène de la cycline D2 [15]. L'initiation d'une tumeur germinale s'associe à diverses aberrations du développement normal de la cellule germinale (Fig. 5.55).

Traitement

Le traitement actuel des tumeurs germinales devrait donner des taux de guérison moyens dépassant les 95 %, et même 80 % des patients ayant des métastases répondent à la chimiothérapie, à la radiothérapie et à la chirurgie (Fig. 5.56). Cependant, la survie, dans les pays en développement, n'est que de 42 à 61 %, ces chiffres indiquant un accès limité à un traitement adéquat [13].

Séminome

Le stade I, limité au testicule, est traité par radiothérapie post-opératoire des ganglions rétro-péritonéaux, ce qui réduit le risque de récurrence d'environ 20 % à 2 %. Les patients ayant une récurrence, soit pendant la surveillance soit après la radiothérapie, sont guéris de manière fiable par chimiothérapie ou radiothérapie au moment de la récurrence. Des concentrations normales

d'alpha-fœtoprotéine, la présence de gonadotrophine chorionique humaine ou de déshydrogénase lactique sont de bons facteurs de pronostic. Les patients ayant une atteinte abdominale dans le cadre d'un séminome doivent suivre soit une radiothérapie (volume de la lésion <5 cm) soit une chimiothérapie primaire (volume de la lésion >5 cm).

Non-séminome

Les patients atteints d'un non-séminome local limité au testicule doivent se voir proposer soit une surveillance agressive soit une dissection des ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux avec préservation des nerfs. La surveillance exige des radiographies du thorax mensuelles et le dosage des marqueurs, ainsi que des tomographies abdominales tous les deux mois pendant un an. Au cours de la deuxième année suivant le diagnostic, les radiographies du thorax et le dosage des marqueurs tumoraux doivent être pratiqués tous les six mois et la tomographie tous les trois mois. Les facteurs de bon pronostic incluent de faibles concentrations d'alpha-fœtoprotéine (< 1 000 ng/ml), de gonadotrophine chorionique humaine (< 5 000 UI/l) et de déshydrogénase lactique (< 1,5 fois la limite supérieure de la normale). Environ 30 % des patients sous surveillance présentent une récurrence et sont guéris de manière fiable par chimiothérapie. La dissection des ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux a une valeur diagnostique et thérapeutique. Elle élimine également la nécessité de procéder à une imagerie abdominale pendant le suivi.

Les patients présentant une atteinte abdominale d'un non-séminome doivent subir une dissection des ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux (lésion < 2 cm) ou une chimiothérapie de première intention (lésion > 2 cm). Les patients subissant une dissection des ganglions lymphatiques rétro-péritonéaux et dont les ganglions se révèlent positifs peuvent envisager deux cycles de chimiothérapie adjuvante (taux de guérison de 100 %).

Tumeurs germinales disséminées

Les lignes directrices pour le traitement des tumeurs germinales disséminées (sémi-

nomes et non-séminomes) sont conduites par l'index pronostique de l'international IGCC (International Germ Cell Consensus). Les patients présentant un non-séminome à faible risque (56 % des cas) ou un séminome (90 % des cas) doivent suivre trois cycles de chimiothérapie associant bléomycine, étoposide et cisplatine (BEP). Le taux de guérison est d'environ 90 à 95 %. Les patients ayant une atteinte de risque intermédiaire ou élevé doivent suivre quatre cycles de BEP, avec un taux de guérison attendu de 75 % et 50 % respectivement.

On doit envisager une résection de toute atteinte résiduelle après la chimiothérapie pour les patients ayant un non-séminome et présentant des concentrations sériques normalisées des marqueurs tumoraux, ainsi que des anomalies radiographiques résiduelles. Un tératome (tumeur maligne contenant divers tissus embryonnaires, comme de l'os, du muscle, du cartilage, des nerfs, des bourgeons dentaires) et un cancer persistant sont fréquents dans ce contexte. A l'inverse, les patients atteints de séminome et présentant des masses résiduelles après chimiothérapie seront simplement observés puisque, dans cette situation, le tératome et le cancer résiduel sont rares.

Les patients présentant une récurrence après chimiothérapie peuvent toujours être guéris. Une chimiothérapie de rattrapage associant la vinblastine, l'ifosamide et le cisplatine guérit environ 25 % de ces patients.

REFERENCES

1. Stanford JL, Damber JE, Fair WR, Sancho-Garnier H, Griffiths K, Gu FL, Kiemeny LA (2000) Epidemiology of prostate cancer. In: Murphy G, Khoury S, Partin A, Denis L eds, *Prostate cancer*, Health Publication Ltd, UK, 21-55 .
2. von Eschenbach AC (1996) The biologic dilemma of early carcinoma of the prostate. *Cancer*, 78: 326-329.
3. Griffiths K, Denis LJ, Turkes A (2001) *Oestrogens, phyto-oestrogens and the pathogenesis of prostatic disease*. London, Martin Dunitz Publishers.
4. Dunn IB, Kirk D (2000) Legal pitfalls in the diagnosis of prostate cancer. *BJU Int*, 86: 304-307.
5. Sakr WA (1999) Prostatic intraepithelial neoplasia: A marker for high-risk groups and a potential target for chemoprevention. *Eur Urol*, 35: 474-478.
6. Abate-Shen C, Shen MM (2000) Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev*, 14: 2410-2434.
7. Ozen M, Hopwood VL, Johnston DA, Babaian RJ, Logothetis CJ, von Eschenbach AC, Pathak S (1999) Aneuploidy index in blood: a potential marker for early onset, androgen response, and metastasis in human prostate cancer. *Urology*, 53: 381-385.
8. Navone NM, Labate ME, Troncoso P, Pisters LL, Conti CJ, von Eschenbach AC, Logothetis CJ (1999) *p53* mutations in prostate cancer bone metastases suggest that

selected *p53* mutants in the primary site define foci with metastatic potential. *J Urol*, 161: 304-308.

9. Ozen M, Hopwood VL, Balbay MD, Johnston DA, Babaian RJ, Logothetis CJ, von Eschenbach AC, Pathak S (2000) Correlation of non-random chromosomal aberrations in lymphocytes of prostate cancer patients with specific clinical parameters. *Int J Oncol*, 17: 113-117.
10. Lu-Yao GL, Yao SL (1997) Population-based study of long-term survival in patients with clinically localised prostate cancer. *Lancet*, 349: 906-910.
11. Incrocci L, Slob AK, Levendag PC (2002) Sexual (dys)function after radiotherapy for prostate cancer: a review. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 52: 681-693.
12. Denis L, Murphy GP (2000) Cancer of the Prostate. In: Pollock RE ed., *UICC Manual of Clinical Oncology*, New York, Wiley-Liss, 563-574.
13. Noss M, Klotz L (1998) Male urogenital cancer. In: Morris D, Kearsley J, Williams C eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers, 213-222.
14. Oliver RT (2001) Testicular cancer. *Curr Opin Oncol*, 13: 191-198.
15. Chaganti RS, Houldsworth J (2000) Genetics and biology of adult human male germ cell tumors. *Cancer Res*, 60: 1475-1482.

SITES INTERNET

Pour généralistes : dépistage du cancer de la prostate : <http://www.sesahs.nsw.gov.au/publichealth/CancerControl/default.htm>

The Prostate Cancer Research Institute (USA): <http://www.prostate-cancer.org/>

NCI Prostate Cancer Homepage : <http://www.cancer.gov/prostate>

LES CANCERS DE L'APPAREIL GENITAL FEMININ

RESUME

- > Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus courant chez la femme dans le monde, avec plus de 470 000 nouveaux cas chaque année. Sur les 230 000 décès comptabilisés chaque année, plus de 80 % surviennent dans des pays en développement. Les taux de survie à cinq ans atteignent 70 %.
- > L'infection sexuellement transmissible par le virus du papillome humain est fondamentale pour le développement du cancer du col de l'utérus.
- > Le dépistage au sein de la population générale a fortement réduit la mortalité dans les pays développés.
- > Le cancer de l'endomètre touche les femmes après la ménopause dans les pays développés ; 188 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année et l'obésité est un facteur de risque majeur.
- > Environ 190 000 cas de cancer des ovaires surviennent chaque année, principalement chez les femmes après la ménopause dans les pays développés ; les taux de survie à cinq ans sont d'environ 40 %.

CANCER DU COL DE L'UTERUS

Définition

La majorité des tumeurs épithéliales du col de l'utérus sont des carcinomes épidermoïdes (85 %). Les adénocarcinomes sont moins fréquents. La plupart des carcinomes du col de l'utérus apparaissent à la jonction entre l'épithélium cylindrique de l'endocol et l'épithélium squameux de l'exocol, site de changement métaplasique continu, en particulier *in utero*, à la puberté et au cours d'une première grossesse.

Epidémiologie

Le cancer du col de l'utérus est le deuxième cancer le plus fréquent chez la femme dans le monde, derrière le cancer du sein ; environ 470 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année. 80 % des cas de cancer du col de l'utérus surviennent dans les pays

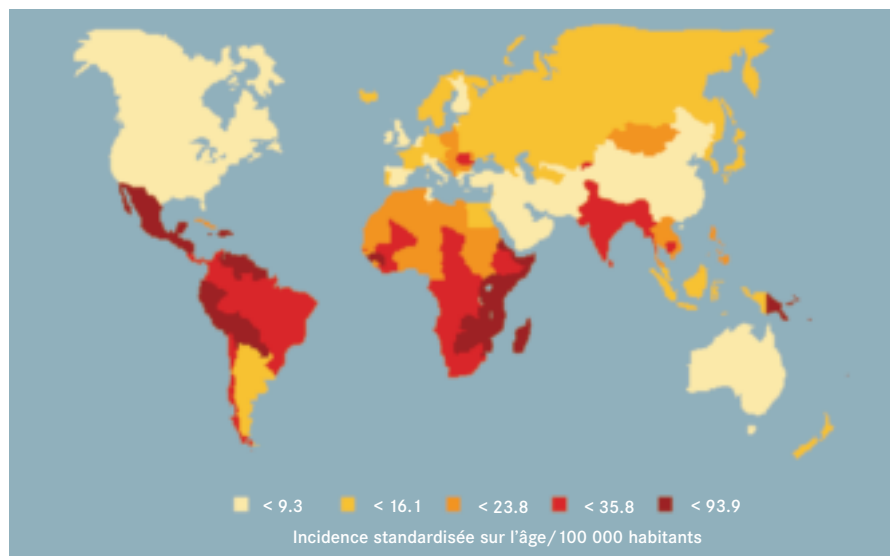


Fig. 5.57 Fardeau mondial du cancer du col de l'utérus. Noter les taux d'incidence élevés en Amérique Centrale et du Sud, en Afrique du Sud et en Inde. Aujourd'hui, plus de 80 % des cas de cancer du col de l'utérus surviennent dans des pays en développement.

en développement où, dans de nombreuses régions, il s'agit du cancer le plus courant chez la femme. Les taux d'incidence les plus élevés sont observés en Amérique du Sud et dans les Caraïbes, en Afrique sub-saharienne, ainsi qu'en Asie méridionale et en Asie du Sud-Est (Fig. 5.57). Cependant, des taux très faibles sont observés en Chine et en Asie occidentale. Dans les pays développés, les taux d'incidence sont généralement faibles, les taux standardisés sur l'âge étant inférieurs à 15 pour 100 000, à l'exception de l'Europe de l'Est, où les taux d'incidence sont de 18 à 35 pour 100 000. L'incidence du cancer du col de l'utérus commence à s'élever entre 20 et 29 ans, puis elle augmente rapidement pour atteindre un pic entre 45 et 49 ans dans les populations européennes, souvent plus tard dans les pays en développement.

L'incidence et la mortalité ont nettement décliné au cours des 40 dernières années en Europe occidentale, aux Etats-Unis, au Canada, en Australie et en Nouvelle-Zélande, principalement grâce à des programmes de dépistage étendus fondés sur

la cytologie cervicale exfoliatrice, classiquement grâce au test de Papanicolaou (*Dépistage du cancer du col de l'utérus*, p. 167). Néanmoins, dans plusieurs pays, notamment au Royaume-Uni, en Australie, en Nouvelle-Zélande et en Europe centrale, des augmentations du risque chez la femme jeune ont été observées, probablement en raison de différences dans l'exposition aux facteurs de risque. Ces modifications sont particulièrement évidentes pour les adénocarcinomes qui partagent dans une certaine mesure les agents étiologiques des carcinomes épidermoïdes, mais contre lesquels le dépistage cytologique ne permet pas de contrer l'augmentation du risque. Dans les pays en développement, la situation est moins nette, des taux élevés persistant dans certaines régions (Amérique latine, Inde, Afrique) et des déclinés étant observés ailleurs, plus particulièrement en Chine.

Etiologie

Des études épidémiologiques moléculaires ont montré que certains types de virus du papillome humain (VPH) constituent la



Fig. 5.58 Un groupe 'Healthy Women' (femmes en bonne santé) dans un village au Nigeria discute des avantages de l'utilisation de préservatifs pour empêcher les maladies sexuellement transmissibles.

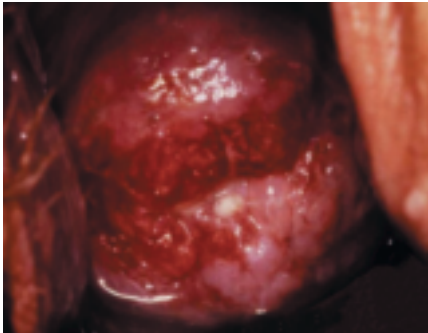


Fig. 5.59 Cancer invasif du col de l'utérus observé par inspection visuelle non assistée

cause centrale du cancer du col de l'utérus et de la néoplasie cervicale intraépithéliale (CIN) [1, 2, 3]. Il est désormais évident que les facteurs de risque bien établis associés au comportement sexuel, comme un nombre élevé de partenaires sexuels et un début précoce de l'activité sexuelle, reflètent simplement la probabilité d'une infection par le VPH. De l'ADN du VPH a été détecté dans pratiquement tous les échantillons de cancer du col de l'utérus [4, 5]. L'association du VPH au cancer du col de l'utérus est également forte pour les deux principaux types histologiques : carcinome épidermoïde et adénocarcinome. Plus de 100 types de VPH ont été identifiés et 40 d'entre eux environ peuvent infecter l'appareil génital (Tableau 5.2). Quinze de ces derniers ont été classés à haut risque (VPH 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 73 et 82), trois probablement à haut risque (VPH 26, 53 et 66) et douze probablement à faible risque (VPH 6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 70, 72, 81 et

Classification phylogénétique	Classification épidémiologique	
	Haut risque	Faible risque
Haut risque	16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 68, 82, 26, *53, *66*	70
Faible risque	73	6, 11, 40, 42, 43, 44, 54, 61, 72, 81, CP6108

* La classification épidémiologique de ces types comme types probables à risque élevé est fondée sur zéro témoin et un à trois cas positifs.

Tableau 5.2 Classification phylogénétique et épidémiologique des types de VPH. Munoz et coll. *N Engl J Med* 348:518-527 (2003)

CP6108) [1, 4, 6]. Cependant, comme une petite partie seulement des femmes infectées par le VPH finit par développer un cancer du col de l'utérus, il existe sans doute d'autres facteurs exogènes ou endogènes qui, agissant en relation avec le VPH, influencent la progression de l'infection cervicale vers un cancer. L'estimation du rôle de ces co-facteurs nécessite de prendre en compte l'effet central et marqué du VPH. Une revue d'études répondant à cette exigence a révélé qu'une parité élevée, le tabagisme et l'utilisation prolongée de contraceptifs oraux constituent des co-facteurs augmentant le risque de cancer du col de l'utérus. On étudie actuellement le rôle d'autres co-facteurs comme le virus herpès simplex type 2 (VHS-2), l'infection par *Chlamydia trachomatis*, le VIH et d'autres causes d'immunodépression, certains déficits nutritionnels et une prédisposition génétique.

Détection

Il est possible de détecter des modifications précoces du col de l'utérus, en particulier une néoplasie cervicale intraépithéliale, des années avant qu'un cancer invasif ne se développe ; ceci constitue la base de l'efficacité du dépistage cytotologique pour la prévention secondaire. Le diagnostic du cancer du col de l'utérus se fait grâce à l'examen d'échantillons cytotologiques prélevés sur l'endocol à l'aide d'une brosse de type Cytobrush® et sur l'exocol à l'aide d'une spatule d'Ayre (test de Papanicolaou ou frottis exocervical [7]. Un échantillon de

tissu peut aussi être obtenu par biopsie sous contrôle colposcopique, ou éventuellement par excision électrochirurgicale à l'anse. Au cours du dépistage, les faux négatifs sont

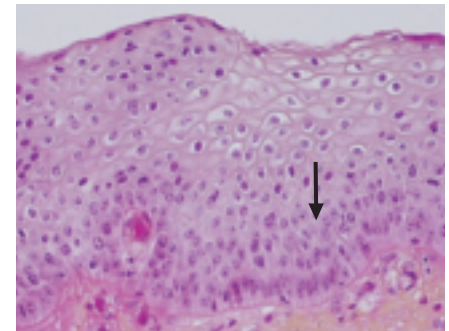


Fig. 5.60 Histologie d'une néoplasie cervicale intraépithéliale de stade I (CIN 1). Noter que les cellules dyplasiques (flèche) sont limitées au tiers inférieur de l'épithélium.

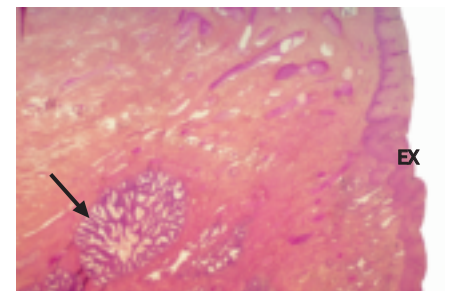


Fig. 5.61 Adénocarcinome mucineux bien différencié (flèche) présentant une architecture papillaire se développant à partir de la muqueuse endocervicale, en profondeur sous l'épithélium squameux normal de la muqueuse exocervicale (EX).

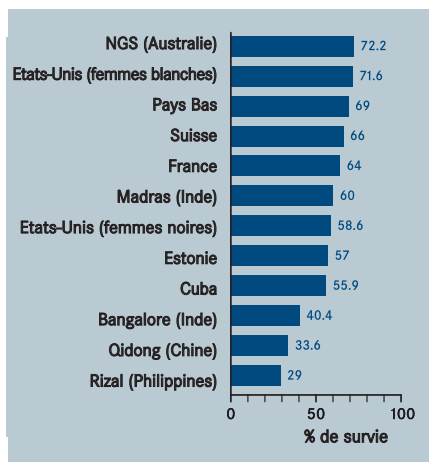


Fig. 5.62 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer du col de l'utérus.

courants ; c'est pourquoi toutes les lésions suspectes sont évaluées. Si un cancer clinique est évident, un échantillon prélevé par biopsie à l'emporte-pièce est examiné. Les patientes présentant un frottis cervical anormal sans lésion visible doivent subir une coloscopie et une biopsie. Le diagnostic de carcinome micro-invasif repose sur une biopsie conique ou l'examen pathologique d'un échantillon d'hystérectomie. Le cancer du col de l'utérus a tendance à ne pas produire de symptômes aux stades précoces. Ce n'est que lorsqu'une atteinte invasive est établie que des symptômes comme des saignements vaginaux, des pertes et des douleurs apparaissent.

Des lombalgies, un œdème des membres inférieurs, un rein ne fonctionnant plus (obstruction de l'uretère), une invasion des branches nerveuses sacrées ou une extension extranodale et une atteinte des veines et des vaisseaux lymphatiques de la paroi pelvienne suggèrent un stade avancé du carcinome [6]. En cas de maladie invasive, des examens sont entrepris pour déterminer la présence éventuelle de métastases : radiographie du thorax, numération globulaire et chimie sérique. On utilise l'urographie intraveineuse pour rechercher une possible obstruction urinaire ; la tomographie abdominale et l'IRM sont utilisées pour déterminer l'étendue et mesurer la tumeur, respectivement. La cytoscopie et la sigmoïdoscopie sont nécessaires en cas d'extension antérieure ou postérieure.

Pathologie et génétique

Les lésions précurseurs du col sont couramment classifiées à l'aide de la terminologie du diagnostic histologique. Ainsi, une dysplasie légère est catégorisée comme néoplasie cervicale intraépithéliale CIN I, une dysplasie modérée comme CIN II et une dysplasie sévère comme CIN III. Cependant, la terminologie récente des lésions précurseurs du col les classe comme lésions intraépithéliales épidermoïdes de bas grade (dysplasie légère, habituellement diploïde ou polypléide, associée à divers types de VPH) à élevées (associées avec un type de VPH à risque intermédiaire ou élevé, classiquement dysplasie modérée ou sévère aneuploïde, ou carcinome *in situ*) [6]. L'adénocarcinome *in situ* est l'un des précurseurs de l'adénocarcinome invasif. Il est parfois difficile à diagnostiquer, n'étant souvent pas détecté par le test de Papanicolaou [8].

Les carcinomes épidermoïdes peuvent être des carcinomes à grandes cellules non kératinisants ou kératinisants ou une variante moins courante, comme le carcinome verruqueux bien différencié. La prévalence mondiale des adénocarcinomes du col de l'utérus est passée de 5 % entre 1950 et 1960 à 20 à 25 % de l'ensemble des tumeurs cervicales [6]. Le type le plus courant est l'adénocarcinome mucineux, qui peut être intestinal, endocervical ou en cellule en bague à chaton ; vient ensuite l'adénocarcinome endométrioïde. Un autre type de tumeur épithéliale est un mélange de carcinomes épidermoïdes et d'adénocarcinomes. Après infection, le génome du VPH des types à haut risque s'intègre de manière stable dans l'ADN de l'hôte, souvent à proximité d'oncogènes cellulaires comme *C-MYC* et *N-MYC*, ou dans des séquences régulatrices, comme les gènes codant pour les facteurs de transcription Erg et Ets-2 [9]. L'observation selon laquelle de faibles fréquences de mutations du gène *p53* s'observent dans des tumeurs associées au VPH reflète probablement la capacité de la protéine virale E6 à inactiver de manière fonctionnelle la protéine p53. Un certain nombre de marqueurs moléculaires du cancer du col de l'utérus sont actuellement en cours d'étude préliminaire, y compris la télomérase (encadré :

Télomères et télomérase, p. 109), qui semble être exprimée dans la plupart des néoplasies épithéliales cervicales, et *KRAS* (des mutations ayant été détectées dans l'ADN extrait de prélèvements cervicaux par aspiration) [10]. La perte d'hétérozygotie sur le chromosome 3p a été observée dans des lésions invasives et pré-invasives [11], ce qui suggère la présence d'un gène suppresseur de tumeur ; le gène *FHIT* (Fragile Histidine Triad) a été cartographié sur 3p14.2 (site d'intégration supposé du VPH fréquemment altéré dans le cancer du col de l'utérus).

Traitement

Les néoplasmes cervicaux intraépithéliaux peuvent être traités par excision locale (électrode à l'anse, conisation au laser ou au scalpel) ou par destruction (vaporisation au laser, résection à l'anse diathermique ou cryocautérisation). Les méthodes ne produisant pas d'échantillon de tissu pour l'histologie peuvent entraîner l'ablation d'un adénocarcinome *in situ* non détecté ou d'un carcinome micro-invasif [12]. Des récurrences ou une atteinte résiduelle persistante peuvent cependant survenir.

Pour le carcinome invasif de stade précoce, lorsque le cancer est confiné au col de l'utérus ou s'étend dans la partie supérieure du vagin, la chirurgie et la radiothérapie sont les principales options de traitement. On utilise habituellement la radiothérapie pour les patientes à un stade avancé et la radiothérapie externe initialement pour les patientes présentant des tumeurs volumineuses. L'utilisation d'une source intracavitaire de radium est remplacée par le césium-137, considéré plus sûr. La radiothérapie peut être pratiquée en post-opératoire sur les patientes présentant un risque élevé de récurrence (bien que les bénéfices n'en soient pas prouvés) [13].

Des métastases touchant les ganglions lymphatiques et ne pouvant être réséquées constituent un facteur de risque de persistance du cancer. Un carcinome invasif du col de l'utérus peut avoir une évolution progressive plus rapide chez les femmes séropositives pour le VIH. Malgré le traitement initial et parfois même malgré l'hystérectomie, une néoplasie intraépithéliale cervicale, voire un cancer invasif,

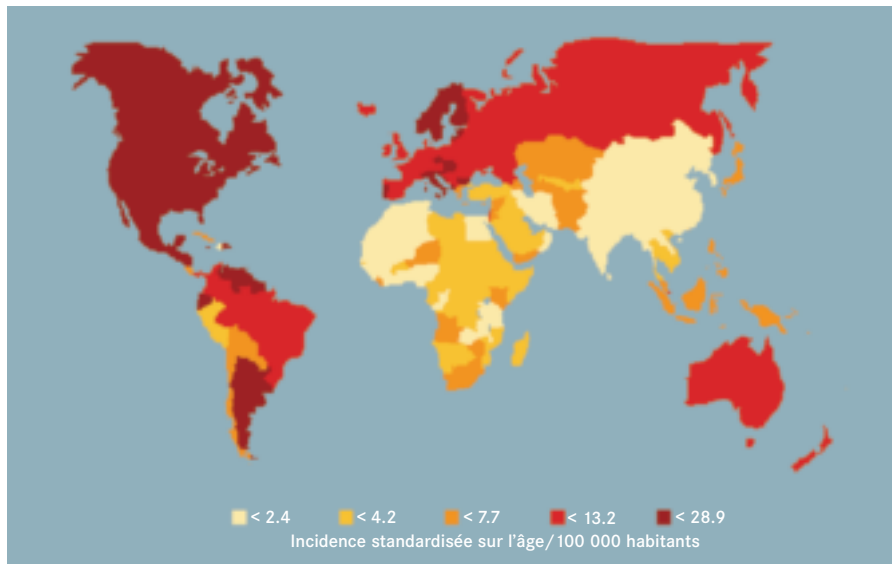


Fig. 5.63 Incidence mondiale du cancer de l'endomètre. Les populations riches sont les plus touchées.

peuvent toujours récidiver, ou bien une atteinte résiduelle peut persister. Les sites courants de récurrence sont les ganglions lymphatiques paraortiques, le foie, les poumons, l'abdomen, les os, le système nerveux central et les ganglions lymphatiques supraclaviculaires. Les récentes avancées du traitement incluent une brachythérapie à haute dose, l'affinement de la dose de traitement pour minimiser le taux d'échec et l'association de la chimiothérapie à la radiothérapie pour minimiser les échecs localement et à distance. Le traitement palliatif des patientes ayant un

cancer avancé ou métastatique peut consister en une combinaison de chimiothérapie à base de platine [14].

La survie en cas de cancer du col de l'utérus dépend du stade de la maladie, avec une survie à cinq ans de 70 à 85 % lorsque le cancer est localisé, contre moins de 10 % lorsqu'il s'étend à distance. Des différences importantes sont observées en fonction de l'âge et des caractéristiques ethniques ou socio-économiques, probablement à cause d'inégalités dans l'accès aux soins médicaux. Les taux de survie varient aussi selon les régions à tous les stades ; les taux de survie moyens sont de 49 % même dans les pays en développement où de nombreux cas sont détectés à un stade relativement avancé (Fig. 5.62). La survie la moins bonne est enregistrée en Europe de l'Est.

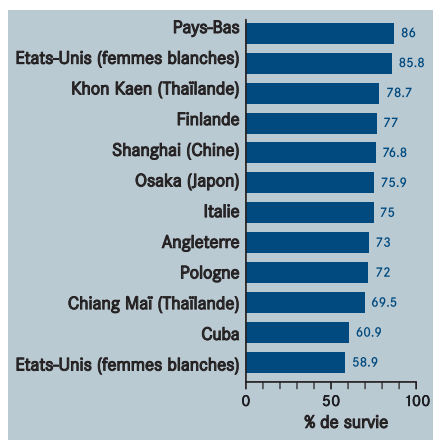


Fig. 5.65 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer de l'utérus.

CANCER DE L'UTERUS

Définition

Les tumeurs du corps utérin sont principalement des adénocarcinomes, se développant à partir de l'endomètre, ou du tissu revêtant l'utérus.

Epidémiologie

Le cancer de l'utérus est le septième cancer le plus fréquent chez la femme, avec 189 000 nouveaux cas et 45 000 décès chaque année dans le monde ; environ 60 % des cas surviennent dans les pays les plus développés. Les taux d'incidence les plus forts sont enregistrés aux Etats-Unis et au Canada et d'autres régions présentant des taux standardisés sur l'âge dépassant 10 pour 100 000 personnes englobent l'Europe, l'Australie et la Nouvelle-Zélande, la partie méridionale de l'Amérique du Sud et les nations insulaires du Pacifique. On observe des taux faibles en Afrique et en Asie (Fig. 5.63).

Certains pays, comme les Etats-Unis et le Canada, présentent une diminution nette de l'incidence et de la mortalité liées au cancer de l'utérus, en particulier chez les jeunes femmes. En Europe, les taux semblent stables au sud et en diminution au nord. Le cancer de l'utérus touche principalement les femmes âgées, l'âge médian du début se situant autour de 60 ans ; environ 5 % des cas se développent avant 40 ans.

Etiologie

Le cancer de l'endomètre est lié à la vie reproductive, le risque étant accru chez les femmes nullipares et dont la ménopause est tardive (*Facteurs génésique et hormones*, p. 77). L'endomètre est un tissu réagissant aux hormones. En réponse aux œstrogènes on observe une croissance et une prolifération glandulaire de l'endomètre, et une maturation en réponse aux progestérones. Les œstrogènes exogènes, lors d'un traitement aux œstrogènes contre la ménopause ou

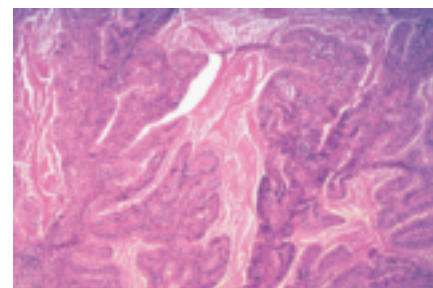


Fig. 5.64 Adénocarcinome de l'endomètre bien différencié sécrétant du mucus, doté d'une architecture glandulaire.

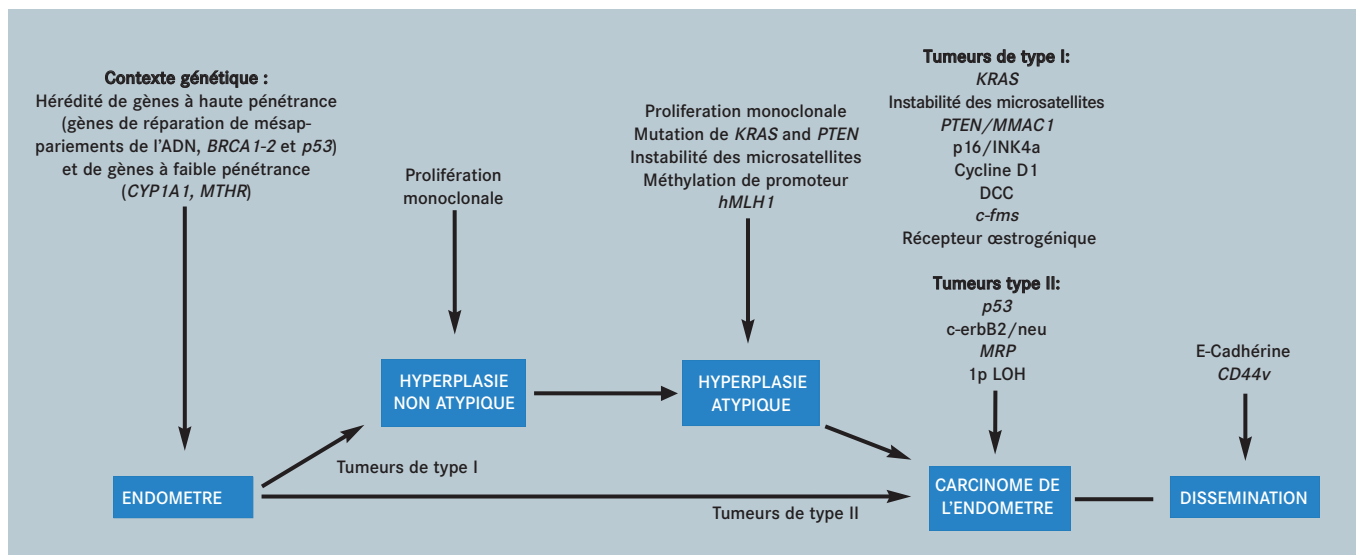


Fig. 5.66 Modèle génétique de tumorigenèse endométriale.

avant une ovariectomie augmentent le risque de cancer, alors que les contraceptifs oraux contenant une association œstrogène-progestérone l'abaissent. Les syndromes d'exposition endogène accrue à l'œstrogène, comme les folliculothécomes et l'ovaire polykystique, sont aussi associés à un risque accru. D'autres facteurs de risque incluent un antécédent de carcinome du côlon ou du sein. L'utilisation de tamoxifène comme agent thérapeutique ou de chimioprévention est un facteur de risque [15]. La maladie est nettement associée à l'obésité, au diabète et à l'hypertension.

Détection

Le signe le plus courant est la métrorragie (hémorragie utérine), particulièrement après la ménopause. Des hémorragies irrégulières ou post-ménopausiques constituent le signe d'appel chez 75 % des patientes au moins. Au moment du diagnostic, 75 % des patientes présentent une atteinte confinée à l'utérus, bien que jusqu'à 20 % des patientes ne manifestent pas de symptômes [16, 7].

D'autres signes sont liés à la présence d'une masse dans la partie inférieure de l'abdomen, comme une dysurie (mictions difficiles), une constipation ou des ballonnements. Le prélèvement d'échantillons de tissu de l'endomètre et du col, soit par biop-

sie, soit par dilatation-curetage, doit être effectué en cas de symptômes. L'échographie endovaginale et l'hystérocopie sont des compléments utiles pour le diagnostic d'une pathologie de l'endomètre.

Pathologie et génétique

L'adénocarcinome endométrioïde (Fig. 5.64) est l'histologie la plus couramment observée (60 à 65 %). Ce type de tumeur se caractérise par la disparition du stroma entre des glandes anormales présentant des replis de l'épithélium dans les lumières, une distribution anormale de la chromatine nucléaire, une augmentation de la taille du noyau, un degré variable de mitose. Il est associé à une nécrose et à une hémorragie [16]. Le carcinome adénoquameux, qui constitue 7 % des cas ou moins, est de mauvais pronostic. 5 à 10 % des carcinomes de l'endomètre sont des carcinomes utérins papillaires séreux, un type très agressif. Le carcinome à cellules claires est plus fréquent, lui, chez la femme âgée.

Le cancer de l'endomètre est un risque significatif pour les femmes souffrant du syndrome du cancer du colorectal sans polypose héréditaire (HNPCC) et du syndrome de Li-Fraumeni, en raison de mutations germinales des gènes de réparation des mésappariements et du gène p53, respectivement [17]. Il existe aussi une relation

entre une susceptibilité accrue au cancer de l'endomètre et une mutation par insertion de p53, un mutant rare du gène de la méthylène-tétrahydrofolate-réductase et certains variants de la lignée germinale du gène CYP1A1.

Les tumeurs de l'endomètre chez la femme avant ou pendant la ménopause et qui sont liées à l'œstrogène, avec un antécédent d'hyperplasie (hyperplasies adénomateuses et adénomateuses atypiques), ont un comportement stable (type II). Les tumeurs non endométrioïdes qui apparaissent chez la femme après la ménopause tendent à avoir un comportement agressif (type I). Un modèle des altérations génétiques impliquées dans la tumorigenèse du cancer de l'endomètre est en passe d'être caractérisé (Fig. 5.66). Les patientes présentant des lésions positives à l'œstrogène cytoplasmique et aux récepteurs œstrogéniques ont un meilleur taux de survie sans maladie que les patientes ne présentant pas de récepteurs identifiables [16]. Des mutations de PTEN sont associées à un pronostic plus favorable ; les tumeurs ayant des mutations PTEN tendent à avoir une histologie endométrioïde, à la différence des types séreux à cellules claires, et elles présentent moins de mutations de p53. L'aneuploïdie est associée à un mauvais pronostic, de

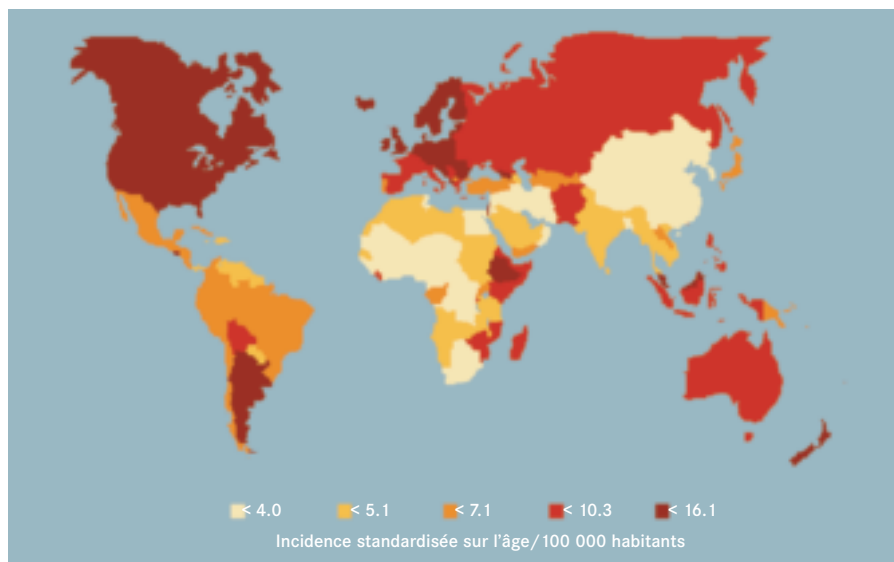


Fig. 5.67 Incidence mondiale du cancer des ovaires. Ce cancer prédomine dans les pays développés.

même que la surexpression de c-erbB2/neu et p53 ainsi que des mutations des codons 12 ou 13 du gène *KRAS*. Une diminution de l'expression de CD44 et de la E-cadhérine est associée aux métastases et à la profondeur de l'invasion du myomètre.

Traitement

Les lésions précancéreuses de l'endomètre et les tumeurs *in situ* sont traitées par une hystérectomie simple. Pour un carcinome franc, une hystérectomie abdominale complète et une salpingo-ovariectomie bilatérale (ablation des trompes de Fallope et des ovaires) constituent le traitement définitif, bien que l'adaptation du traitement aux besoins individuels soit importante. Plus de 50 % des récives surviennent au cours des deux premières années suivant l'intervention. C'est pourquoi un suivi régulier et fréquent est recommandé. Une radiothérapie post-opératoire est actuellement administrée aux patientes présentant un risque élevé de récive après l'opération. Dans les cas inopérables, la radiothérapie pelvienne, généralement par radiothérapie externe et irradiation intracavitaire, peut constituer le seul traitement [16].

Des niveaux élevés d'expression de la protéine MDR1 (multirésistance médica-

menteuse) ou de protéines associées dans un grand nombre de tumeurs de l'endomètre et dans les tissus endométriaux normaux, laissent penser qu'il existe un néoplasme intrinsèquement résistant à la chimiothérapie [18] (encadré : *Résistance à la chimiothérapie anti-cancéreuse*, p. 293). En fait, l'utilisation de la chimiothérapie est limitée aux patientes présentant un cancer métastasé avancé ou récidivant, bien que le cisplatine, la doxorubicine et le cyclophosphamide ou une association de méthotrexate, vinblastine, doxorubicine et cisplatine puissent produire des taux de réponse élevés et des rémissions prolongées. La réponse au traitement à haute doses de progestérone chez les patientes positives pour ce récepteur est d'environ 70 %. Le traitement substitutif aux œstrogènes est d'abord recommandé uniquement chez les patientes ayant une atteinte *in situ* ou des tumeurs de stade I à faible risque. La survie est habituellement bonne, globalement de 75 à 85 %, et peut atteindre 90 % pour les cancers localisés (Fig. 5.65), bien que certains éléments semblent indiquer que les femmes noires ont un pronostic de survie au carcinome de l'endomètre moins bon que les femmes blanches.

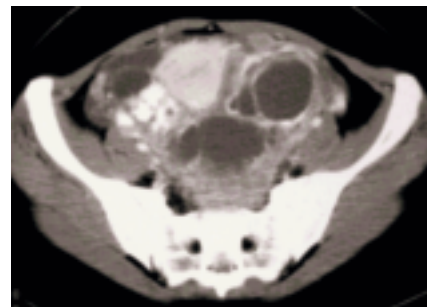


Fig. 5.68 Image par résonance magnétique (IRM) d'un carcinome ovarien de grande taille, partiellement kystique.

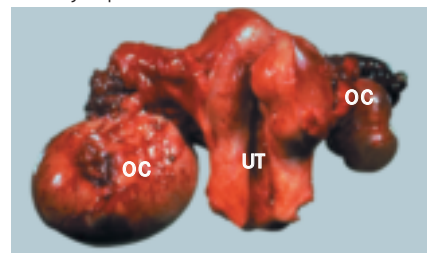


Fig. 5.69 Pièce opératoire d'un carcinome des ovaires bilatéral (OC). UT = utérus.

CANCER DES OVAIRES

Définition

La majorité des cancers des ovaires sont des carcinomes débutant à partir de l'épithélium de surface de l'ovaire.

Epidémiologie

On estime à environ 190 000 le nombre de nouveaux cas et à 114 000 le nombre de décès par cancer des ovaires chaque année. Les taux les plus élevés sont enregistrés en Scandinavie et en Europe de l'Est, aux Etats-Unis et au Canada. Des taux plus bas sont observés en Afrique et en Asie (Fig. 5.67).

Le risque de tumeurs épithéliales augmente avec l'âge ; elles touchent principalement les femmes pendant ou après la ménopause. Les tumeurs d'origine germinale ou embryonnaire sont plus fréquentes chez la femme jeune.

Etiologie

Bien que la plupart des cancers des ovaires soient sporadiques, un antécédent familial constitue le facteur de risque le plus important, pour ce cancer (5 à 10 %

des cas), le risque étant multiplié par quatre pour les femmes dont une parente au premier degré est touchée. Le cancer des ovaires est influencé par les hormones et par des facteurs liés à la reproduction (*Facteurs génésiques et hormones*, p. 77). Le risque est légèrement accru en cas de nulliparité et d'antécédent personnel de cancer du sein. Un risque moindre suit l'utilisation de contraceptifs oraux. A l'inverse, le traitement hormonal de l'infertilité augmente le risque, alors que le traitement à la ménopause ne s'associe qu'à un risque limité. Des règles précoces ou une ménopause tardive peuvent aussi augmenter légèrement le risque [18]. L'alimentation joue un

rôle, un risque accru étant lié à l'obésité et à la taille ainsi qu'à certains facteurs nutritionnels (par exemple lactose). Un antécédent d'inflammation pelvienne, de syndrome des ovaires polykystiques et d'endométriose est aussi associé à une augmentation du risque, alors que la ligature des trompes et l'hystérectomie peuvent abaisser le risque.

Détection

La grande majorité des patientes ayant un cancer ovarien épithélial consultent alors que la s'étend hors de l'ovaire et peut même atteindre le pelvis [19]. Les symptômes peuvent inclure une gêne abdomi-

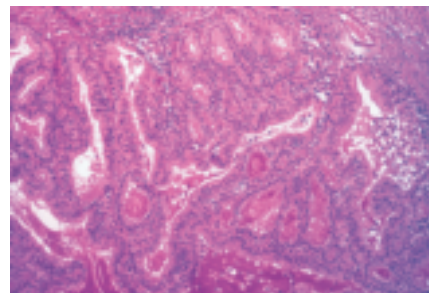


Fig. 5.70 Histopathologie d'un adénocarcinome des ovaires de type endométrial bien différencié, sécrétant du mucus.

nale, des ballonnements, des saignements vaginaux anormaux et des problèmes

PROBLEMES MULTICULTURELS

Bien que l'incidence du cancer soit souvent enregistrée en référence à des populations nationales ou à d'autres populations importantes, le poids de la maladie est rarement uniformément partagé par ces groupes. Ceci devient évident lorsqu'on s'intéresse à des groupes minoritaires spécifiques au sein d'une communauté plus vaste. Plusieurs variables peuvent y contribuer. L'une de ces variables, la constitution génétique, ne peut être modifiée par aucune intervention mais peut néanmoins avoir un impact. On observe par exemple des différences raciales/ethniques importantes du risque de cancer de la prostate, des taux d'incidence élevés étant enregistrés chez les Afro-Américains, ce qui est peut-être dû en partie à des différences génétiques sur le plan du métabolisme hormonal (Farkas A et coll., *Ethn Dis*, 10:69-75, 2000). Cependant, des mutations conférant une susceptibilité au cancer peuvent être portées par des sujets appartenant à tous les groupes ethniques (Neuhausen SL, *Cancer*, 86:2575-82, 1999).

Dans de nombreux cas, il est évident que dans certaines minorités ethniques, parmi les populations immigrées ainsi que dans les classes pauvres et défavorisées, le fardeau du cancer est plus lourd que dans la population générale (Kogevinas M et coll., *Social inequalities and cancer*, Lyon, IARC Press, 1997). Aux Etats-Unis, par exemple, alors que l'incidence et les taux de mortalité de certains cancers ont globalement diminué dans l'ensemble de la population, ces taux ont augmenté dans certains groupes ethniques minoritaires. Le taux de mortalité par cancer, quel qu'en soit le site,

chez les Blancs était de 167,5 pour 100 000 entre 1990 et 1996, alors qu'il était de 223,4 pour 100 000 sur la même période chez les Noirs. Les raisons qui expliquent ces différences sont probablement complexes et plurifactorielles.

Les facteurs environnementaux/comportementaux peuvent différer selon les groupes ethniques/culturels. Par exemple, l'alimentation à laquelle sont habituées certaines populations migrantes (peu de viande rouge, beaucoup de fruits et de légumes) peut être protectrice contre le cancer colorectal, mais le risque augmente lorsque ces populations adoptent un régime alimentaire occidental (par exemple Santani DL, *J Assoc Acad Minor Phys*, 10:68-76, 1999).

Des consultations médicales opportunes et la participation à des programmes de dépistage sont essentielles pour la détection précoce et la mise en place du traitement. La langue peut constituer une barrière à la compréhension des problèmes de santé. Les femmes appartenant à certaines minorités ethniques et raciales sont moins susceptibles d'accepter de participer à des programmes de dépistage du cancer du sein ou du cancer du col de l'utérus. Ceci peut être partiellement dû à la nouveauté du concept de prévention sanitaire, au fait que la maladie ou le système de santé ne sont pas connus, ainsi qu'à la pudeur et à des barrières religieuses/culturelles. Les femmes ayant un statut socio-économique faible tendent à présenter un stade plus avancé de cancer du sein que les femmes ayant un statut socio-économique plus élevé. Les femmes afro-américaines, hispaniques, américaines d'origine indienne et hawaïennes ont aussi tendance à présenter

un stade de cancer plus avancé que les femmes blanches (par exemple Hunter CP, *Cancer*, 88:1193-202, 2000). Aux Etats-Unis, les femmes ne souscrivant pas une assurance-santé privée sont moins susceptibles de se faire dépister pour le cancer du sein, le cancer du col et le cancer colorectal (Hsia J et coll., *Prev Med*, 31:261-70, 2000). Ces différences, qui entraînent un accroissement de l'incidence, constituent des opportunités d'action stratégique.

Le traitement et son issue peuvent aussi être affectés par des différences ethniques et sociales. Par exemple, la manière dont on perçoit et dont on prend la douleur en charge est influencée par l'arrière-plan ethnoculturel (Gordon C, *Nurse Pract Forum*, 8:5-13, 1997). Des dilemmes éthiques peuvent ainsi surgir dans un contexte multiculturel, en raison de croyances et de pratiques culturelles différentes. Il convient de mener des recherches plus nombreuses concernant la relation entre l'ethnie et l'accessibilité aux soins médicaux, le soutien à apporter au patient, la survie et la qualité de vie (Meyerowitz BE, *Psychol Bull*, 123: 47-70, 1998).

Les problèmes multiculturels sont de plus en plus largement reconnus. Le NCI a lancé une initiative visant à étudier les raisons qui expliquent les disparités en matière de cancer dans les populations minoritaires ('Special Population Networks for Cancer Awareness Research and Training', Mitka M, *JAMA*, 283: 2092-3, 2000). De nombreuses régions disposent d'unités conçues pour améliorer l'égalité en matière d'accès aux soins médicaux (par exemple, le NSW Health Multicultural Health Communication Service en Australie, <http://www.health.nsw.gov.au>).

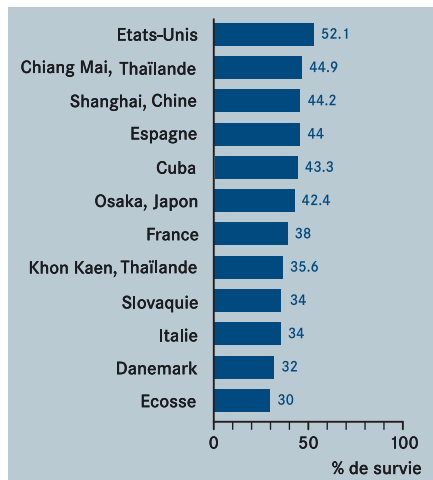


Fig. 5.71 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer des ovaires.

digestifs ou urinaires. L'échographie abdominale et vaginale peuvent suggérer la présence d'une tumeur de l'ovaire, mais un diagnostic définitif nécessite une laparotomie et une biopsie. L'échographie pelvienne, les marqueurs tumoraux et l'examen clinique sont inefficaces pour le dépistage d'une masse [7] et ils ne sont utilisés que pour les patientes ayant un risque familial élevé de cancer des ovaires. On espère que la comparaison des profils moléculaires générés par microdissection-capture au laser permettra d'identifier des protéines qui sont exprimées uniquement au cours du stade précoce de la maladie, afin de générer des marqueurs valables pour la détection précoce [20].

Pathologie et génétique

La plupart des tumeurs ovariennes sont d'origine épithéliale. Il s'agit d'adénocarcinomes séreux (45 % des tumeurs épithéliales), mucineux, endométrioïdes (Fig. 5.70) et à cellules claires, ainsi que de la tumeur rare de Brenner. Les tumeurs non épithéliales, y compris les tumeurs germinales, les tumeurs gonado-stromales et les tumeurs ayant métastasé l'ovaire,

sont moins courantes. On reconnaît trois catégories de lésions : bénignes, de faible potentiel malin ou malignes invasives. Les tumeurs germinales malignes sont rares. Une majorité des cancers familiaux de l'ovaire semblent dus à des mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2*, qui sont également associés à une prédisposition au cancer du sein (*Les prédispositions génétiques*, p. 71) (bien que *BRCA1* soit aussi muté dans une minorité de tumeurs sporadiques [18]). Il existe des syndromes familiaux associés à un risque accru de cancer des ovaires : syndrome du cancer du sein/ovaire, familles rares présentant des cancers des ovaires uniquement, et syndrome de Lynch de type II, caractérisé par l'hérédité d'un cancer colorectal sans polypose (*Le cancer colorectal*, p. 200), d'un cancer de l'endomètre et d'un cancer des ovaires et qui est lié à des mutations des gènes de réparation des mésappariements de l'ADN *MSH2*, *MLH1*, *PMS1* et *PMS2* (*Activation des agents cancérigènes et réparation de l'ADN*, p. 89) [18, 19]. L'ovariectomie prophylactique est un choix possible pour les femmes génétiquement à haut risque. L'oncogène *ERBB2* (*HER-2/neu*) est surexprimé dans environ 30 % des cas de tumeurs ovariennes, de même que *C-MYC* [21]. Une activation mutationnelle de *KRAS* est aussi impliquée dans le cancer des ovaires. Des mutations de *p53* ont été observées dans 50 % des cas.

Traitement

La chirurgie est souvent le premier recours de diagnostic et de traitement. Le traitement de la maladie précoce inclut une salpingo-ovariectomie bilatérale et une hystérectomie abdominale complète, une omentectomie totale, une appendicectomie, le recueil d'échantillons de lavage péritonéal pour analyse cytologique et éventuellement l'ablation des ganglions lymphatiques pelviens rétro-péritonéaux et aortiques. La fonction reproductrice et la fertilité peuvent être conservées chez les

patientes présentant une tumeur ovarienne épithéliale unilatérale, de degré faible, sans rupture. Le cancer ovarien à un stade avancé nécessite une chirurgie cytoréductrice pour éliminer toute tumeur, puis une chimiothérapie. La radiothérapie externe peut jouer un rôle limité pour certaines patientes présentant une atteinte résiduelle minimale. Des implants intrapéritonéaux peuvent être utilisés comme traitement adjuvant pour les patientes à haut risque présentant une atteinte précoce.

Une chimiothérapie standard contre le cancer des ovaires à un stade avancé, associant le cisplatine et le paclitaxel, permet d'obtenir des taux de réponse pouvant atteindre 60 à 80%. Les tumeurs germinales sont très sensibles à la chimiothérapie et peuvent être traitées avec la vincristine, l'actinomycine et le cyclophosphamide ; le cisplatine, la vinblastine et la bléomycine ou avec le cisplatine, l'étoposide et la bléomycine. Le cancer des ovaires récidivant peut être traité par chirurgie cytoréductrice complétée par une chimiothérapie et une radiothérapie palliative. Le traitement hormonal peut inclure des agents progestatifs et des anti-œstrogènes.

Le stade de la tumeur (déterminé chirurgicalement) est le facteur pronostique le plus important. Les carcinomes à cellules claires et à petites cellules sont associés à un pronostic plus favorable que les autres types histologiques. L'aneuploïdie est associée à une faible survie. Lors de l'évaluation de la réponse au traitement, une diminution des concentrations sériques de CA-125 indique un pronostic plus favorable. La maladie, à un stade précoce, a un très bon pronostic. Les taux de survie globaux à cinq ans pour tous les stades combinés (Fig. 5.71) sont compris entre 30 et 50 %. La plupart des femmes, cependant, présentent une atteinte de stade tardif associée à un taux de survie à cinq ans de 20 % environ.

REFERENCES

1. Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah K, Snijders P, and Meijer C. Epidemiological classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer. *N Engl J Med* 2003;348:518-27.
2. Bosch FX, Lorincz A, Munoz N, Meijer CJ, Shah KV. The causal relation between human papillomavirus and cervical cancer. *J Clin Pathol* 2002;55:244-65.
3. IARC (1995) *Human Papillomaviruses (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 64)*, Lyon, IARCPress.
4. zur Hausen H (1999) Viruses in human cancers. *Eur J Cancer*, 35: 1174-1181.
5. Walboomers JMM, Jacobs MV, Manos MM et al. Human papillomavirus is a necessary cause of invasive cervical cancer worldwide. *J Pathol* 1999;189:12-9.
6. Webb MJ (1998) Female Genital Cancers. In: Morris D, Kearsley J, Williams C eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers.
7. Wharton JT (1997) Neoplasms of the cervix. In: Holland JF, Bast, RC, Morton, DL, Frei, E, Kufe, DW, Weichselbaum, RR eds, *Cancer Medicine*, Williams and Wilkins.
8. Shipman SD, Bristow RE (2001) Adenocarcinoma *in situ* and early invasive adenocarcinoma of the uterine cervix. *Curr Opin Oncol*, 13: 394-398.
9. Duggan BD, Dubeau L (1998) Genetics and biology of gynecologic cancer. *Curr Opin Oncol*, 10: 439-446.
10. Rosenthal AN (1998) Screening for gynecologic cancers. *Curr Opin Oncol*, 10: 447-451.
11. Larson AA, Liao SY, Stanbridge EJ, Cavenee WK, Hampton GM (1997) Genetic alterations accumulate during cervical tumorigenesis and indicate a common origin for multifocal lesions. *Cancer Res*, 57: 4171-4176.
12. Cox JT (1999) Management of cervical intraepithelial neoplasia. *Lancet*, 353: 857-859.
13. Brooks SE, Wakeley KE (1999) Current trends in the management of carcinoma of the cervix, vulva, and vagina. *Curr Opin Oncol*, 11: 383-387.
14. Sabbatini P, Aghajanian C, Spriggs D (1998) Chemotherapy in gynecologic cancer. *Curr Opin Oncol*, 10: 429-433.
15. IARC (1996) *Some Pharmaceutical Drugs (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 66)*, Lyon, IARCPress.
16. Cohen CJ, Thomas GM (1997) Endometrial cancer. In: Holland JF, Bast, RC, Morton, DL, Frei, E, Kufe, DW, Weichselbaum, RR eds, *Cancer Medicine*, Williams and Wilkins.
17. Esteller M, Xercavins J, Reventos J (1999) Advances in the molecular genetics of endometrial cancer. *Oncol Rep*, 6: 1377-1382.
18. Holschneider CH, Berek JS (2000) Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol*, 19: 3-10.
19. Ozols RF, Schwartz PE, Eifel PA (1997) Ovarian cancer, fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. In: DeVita VTJ, Hellman S, Rosenberg SA eds, *Cancer Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1502-1539.
20. Jones MB, Krutzsch H, Shu H, Zhao Y, Liotta LA, Kohn EC, Petricoin EF, III (2002) Proteomic analysis and identification of new biomarkers and therapeutic targets for invasive ovarian cancer. *Proteomics*, 2: 76-84.
21. Aunoble B, Sanches R, Didier E, Bignon YJ (2000) Major oncogenes and tumor suppressor genes involved in epithelial ovarian cancer. *Int J Oncol*, 16: 567-576.

SITES INTERNET

NCI Homepages for Cervical Cancer, Endometrial Cancer and Ovarian Cancer:
http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/
The Alliance for Cervical Cancer Prevention:
<http://www.alliance-cxca.org/>
National Ovarian Cancer Coalition (USA):
<http://www.ovarian.org/>

LE CANCER DE L'ŒSOPHAGE

RESUME

- > Le cancer de l'œsophage est le sixième cancer le plus fréquent dans le monde (plus de 400 000 cas par an). Son incidence varie de manière marquée et elle est plus élevée en Asie occidentale et en Asie méridionale centrale.
- > Le carcinome épidermoïde est très courant dans les pays en développement et il est classiquement associé au tabagisme et à l'abus d'alcool. D'autres facteurs de risque incluent la consommation de boissons très chaudes et la malnutrition.
- > L'adénocarcinome touche principalement les hommes blancs dans les pays développés, les facteurs étiologiques les plus importants étant l'obésité et le reflux gastro-œsophagien chronique.
- > La plupart des cancers de l'œsophage sont détectés à un stade avancé ; les taux de survie à cinq ans sont inférieurs à 15 %.

Définition

La grande majorité des cancers de l'œsophage (plus de 95%) sont soit des carcinomes épidermoïdes soit des adénocarcinomes. Les tumeurs du cardia, qui débutent à la jonction gastro-œsophagienne, sont parfois classées dans le même groupe que les adénocarcinomes de l'œsophage.

Epidémiologie

Le cancer de l'œsophage est le sixième cancer le plus fréquent dans le monde. En 2000, le nombre de décès dus à un cancer de l'œsophage s'élevait à environ 337 500 sur un total de 6,2 millions de décès par cancer dans le monde. Environ 412 000 cas de cancer de l'œsophage sont enregistrés chaque année, dont plus de 80 % dans des pays en développement. Alors que le carcinome épidermoïde survient à une fréquence élevée dans de nombreux pays en développement, l'adénocarcinome est essentiellement une tumeur des pays plus développés et industrialisés.

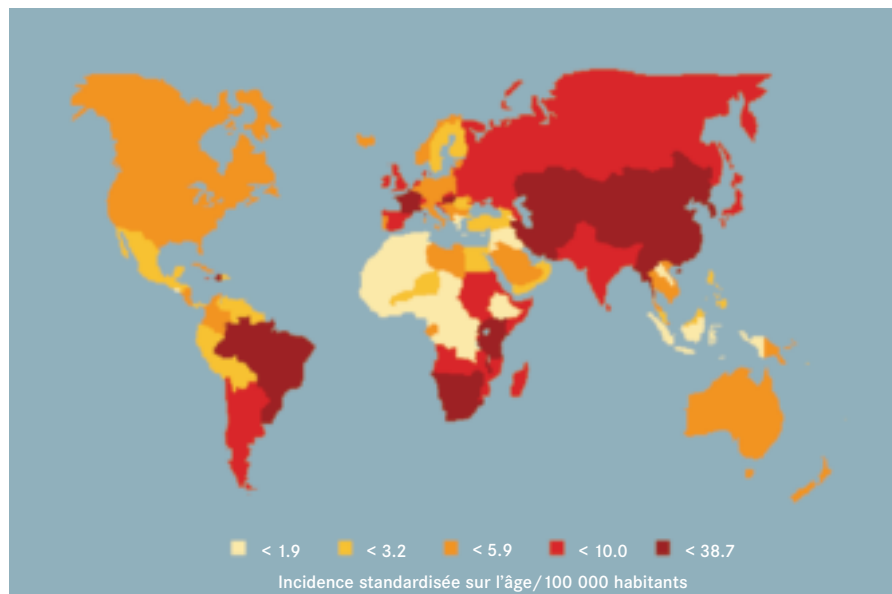


Fig. 5.72 Fardeau mondial du cancer de l'œsophage pour l'homme. On observe des taux d'incidence élevés dans le Nord de l'Iran, dans les républiques d'Asie Centrale, en Chine du Nord - Centrale, dans certaines régions d'Amérique du Sud et dans le Sud de l'Afrique et l'Afrique orientale.

Les différences d'incidence du cancer de l'œsophage selon les différentes régions du monde sont plus nettes que celles observées pour tous les autres cancers. Les régions d'incidence élevée de carcinome épidermoïde en Asie [1] s'étendent de la plaine Turcomane au Nord de l'Iran à la province du Hénan en Chine Centrale - du Nord, en passant par les républiques d'Asie centrale ; on appelle ces régions la 'ceinture du cancer de l'œsophage' (Fig. 5.72). Les taux d'incidence atteignent jusqu'à 200 pour 100 000 et, dans certaines régions, ce sont les femmes les plus touchées. D'autres régions d'incidence élevée sont observées dans certaines régions d'Amérique du Sud et en Afrique méridionale et orientale. Même dans ces régions à risque élevé, on constate des variations locales frappantes du risque. Les études portant sur les populations migrantes semblent indiquer que lorsqu'elles se déplacent vers des zones à faible risque, elles ne présentent plus ce risque élevé, ce qui confirme l'importance de facteurs environnementaux locaux.

En Europe et aux Etats-Unis, la mortalité annuelle standardisée sur l'âge pour le carcinome épidermoïde peut atteindre 5/100 000 chez les hommes et 1/100 000 chez les femmes. Cependant, dans certaines régions, comme la Normandie et la Bretagne en France, et le Nord-Est de l'Italie, les taux d'incidence sont nettement plus élevés chez l'homme (jusqu'à 30 pour 100 000) tout en restant relativement faibles chez la femme. L'incidence d'adénocarcinomes augmente régulièrement en Europe et aux Etats-Unis, de 5 à 10 % par an. Ce type de cancer représente maintenant plus de 50 % de la totalité des cancers de l'œsophage aux Etats-Unis et dans certains pays européens [2]. Les tendances de l'incidence globale des cancers de l'œsophage varient beaucoup (Fig. 5.75).

Etiologie

Il existe un lien de consalité entre le carcinome épidermoïde de l'œsophage dans le monde et la consommation de tabac et d'alcool, associée à une faible consommation



Fig. 5.73 La consommation de maté brûlant est associée à un risque accru de cancer de l'œsophage.

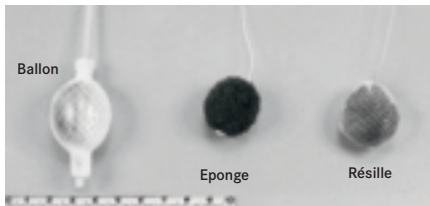


Fig. 5.74 Instruments pour prélever des échantillons histologiques dans l'œsophage, utilisés pour le dépistage en Iran.

de fruits, de légumes et de viande frais. Cependant, la contribution relative de ces facteurs de risque varie d'une région géographique à l'autre. Dans les pays les plus développés, on estime que 90 % des carcinomes épidermoïdes peuvent être attribués à la consommation de tabac et

d'alcool, avec une augmentation multiplicative pour les sujets exposés à ces deux facteurs [3]. La consommation de boissons brûlantes, comme le maté en Amérique du Sud (Fig. 5.73), constitue un facteur de risque [4], en favorisant le développement de lésions chroniques des muqueuses. D'autres facteurs de risque incluent la consommation de légumes au vinaigre, la chique de bétel en Asie du Sud-Est et la consommation orale de sous-produits de l'opium dans la région de la mer Caspienne. Des rapports contradictoires ont émis l'hypothèse d'un rôle des virus du papillon humains dans le carcinome épidermoïde [5]. D'autres facteurs de risque environnementaux incluent les nitrosamines, la contamination des aliments par des champignons tels que *Gotrichum candidum* et *Fusarium sp.* (*Les contaminants alimentaires*, p. 43) et une déficience en vitamines A et C, en molybdène, en cuivre et en zinc.

L'adénocarcinome de l'œsophage est associé au reflux gastro-œsophagien chronique qui, la plupart du temps, suppose des lésions répétées des muqueuses et prédispose à la métaplasie [6]. Ce type de tumeur est directement associé à l'œsophage de Barrett, une lésion précancéreuse.

Détection

Bien que le dépistage endoscopique ou cytologique puisse être utile au diagnostic précoce dans les régions où l'incidence

est élevée, aucun protocole largement accepté pour ces interventions n'existe. Le dépistage cytologique de populations asymptomatiques à haut risque est réalisé en Chine à l'aide d'un cathéter à ballonnet dégluti et au Japon à l'aide d'une brosse encapsulée déglutit (Fig. 5.74). La coloration endoscopique au soluté de Lugol et au bleu de toluidine facilite la détection de lésions précoces.

La grande majorité des patients se plaignent initialement d'une dysphagie progressive qui peut ne devenir apparente que lorsque les deux tiers environ de la lumière sont obstrués, en particulier en cas de carcinome épidermoïde [7]. Des régurgitations et des douleurs à la déglutition sont fréquentes, de même qu'une perte de poids. Une atteinte du nerf laryngé peut être signalée par une voix rauque. Les patients atteints d'adénocarcinome du cardia peuvent aussi présenter des hémorragies gastro-intestinales [8]. L'ingestion d'un liquide contenant du baryum avant radiographie (Fig. 5.76) peut signaler un rétrécissement ou une irrégularité de la muqueuse, alors qu'une radiographie du thorax peut révéler des signes tardifs tels la présence d'une masse, une compression de la trachée, une pneumonie de déglutition ou des métastases. L'échographie endoscopique est actuellement la méthode la plus précise pour établir le degré de gravité, mais elle n'est pas toujours disponible. La tomographie reste la technique de

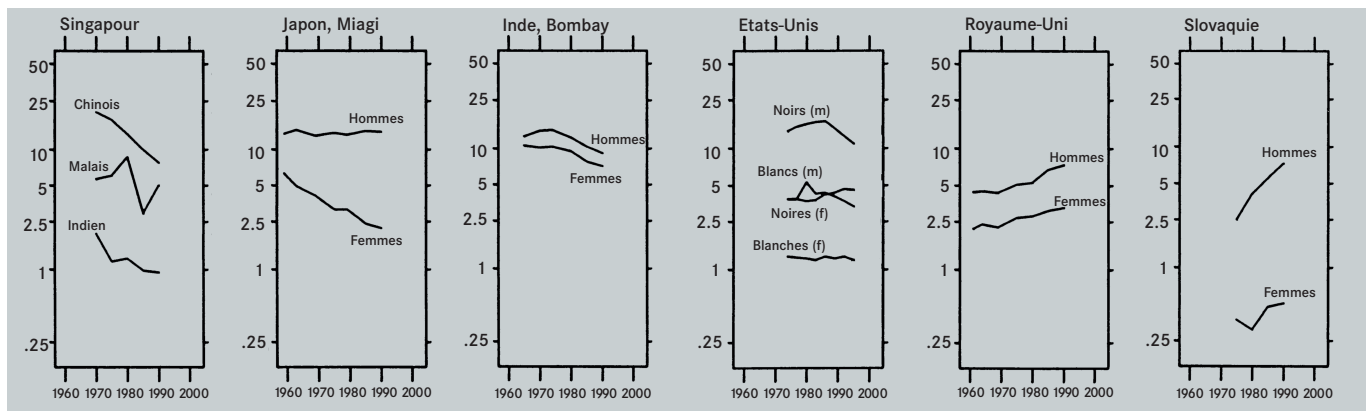


Fig. 5.75 Les tendances de l'incidence du cancer de l'œsophage varient considérablement selon la géographie et reflètent les différences de prévalence des deux principaux types histologiques. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer*, 37 Suppl. 8: S4-66.



Fig. 5.76 Cliché radiographique d'un cancer de l'œsophage après ingestion d'une solution barytée. Les flèches indiquent un défaut de remplissage lié à l'obstruction causée par la tumeur.

base pour établir le degré de gravité avant résection ; elle peut s'associer à une laparoscopie (pour les cancers du tiers inférieur) ou à une bronchoscopie (pour les cancers du tiers supérieur).

Pathologie et génétique

Le carcinome épidermoïde (Fig. 5.77) se développe à partir de l'épithélium squameux selon une séquence classique dysplasie - carcinome (*Cancérogenèse multi-étapes*, p. 84). L'adénocarcinome épidermoïde est le plus souvent situé dans le tiers médian de l'œsophage. Au niveau microscopique, la plupart des tumeurs squameuses présentent des îlots de cellules squameuses atypiques qui infiltrent le tissu sous-jacent normal et contiennent des kystes de kératine et des ponts intercellulaires [9].

La séquence d'événements génétiques à l'origine du carcinome épidermoïde n'est qu'en partie comprise (Fig. 5.78). La mutation du gène *p53* est un événement précoce, détecté dans 35 à 70 % des tumeurs, selon l'origine géographique. Les tumeurs, dans les zones à incidence élevée d'Europe occidentale, présentent une proportion élevée de mutations des paires de bases A:T. Ces mutations peuvent refléter l'action des métabolites de l'alcool. En Asie orientale, les mutations des paires de bases A:T sont moins courantes mais des transversions au niveau des paires de bases G:C surviennent plus fréquemment qu'en Europe occidentale [10]. Des mutations de *p53* ont été observées pour la dysplasie et dans la muqueuse normale adjacente aux lésions cancéreuses [11].

Dans le cas du carcinome épidermoïde, d'autres gènes couramment mutés sont

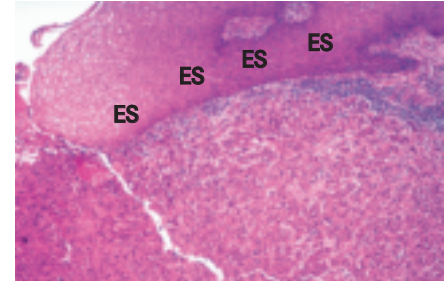


Fig. 5.77 Carcinome épidermoïde moyennement différencié de l'œsophage, ulcéré, profondément invasif et s'étendant en dessous de l'épithélium squameux normal (ES).

ceux qui codent pour les protéines impliquées dans le passage du point de contrôle G1/S du cycle cellulaire, comme la cycline D1 et *p16^{INK4A}* (*Cycle cellulaire*, p. 105). L'amplification du gène de la cycline D1 *CCND1* (11q13) est observée dans 20 % à 40 % des tumeurs. Le gène codant *p16^{INK4A}* est souvent sujet à une hyperméthylation de la région promotrice, ce qui entraîne une régulation à la baisse de son expression. L'amplification de plusieurs proto-oncogènes (*HST-1*, *HST-2*, *EGFR*, *MYC*) a aussi été rapportée [12]. Dans la population japonaise, un polymorphisme du gène codant pour l'aldéhyde déshydrogénase 2 (*ALDH2*), qui participe au métabolisme de l'éthanol, est associé de manière significative au carcinome épidermoïde [13].

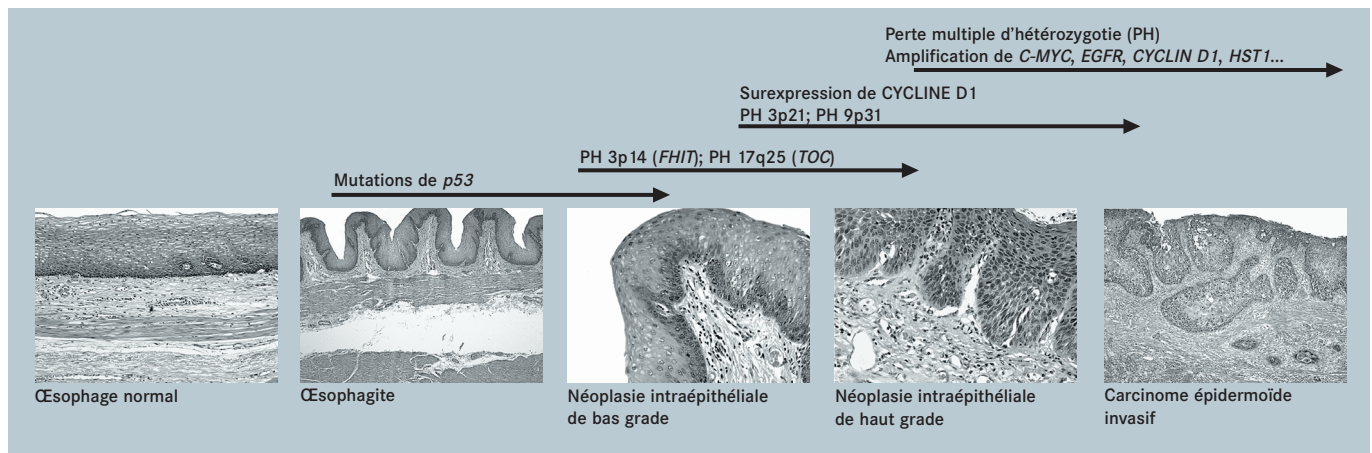


Fig. 5.78 Séquence des altérations génétiques dans le développement du carcinome épidermoïde de l'œsophage.

Facteur	Altération
Gènes suppresseurs de tumeur p53	Mutation à 60 % - néoplasie intraépithéliale de haut grade et carcinome
APC FHIT CDKN2A (p16^{INK4A})	Tardivement dans la séquence néoplasie intraépithéliale - carcinome Anomalies fréquentes, anomalies précoces Hyperméthylation commune dans la néoplasie intraépithéliale
Récepteurs du facteur de croissance CD95/APO/Fas EGFR c-erbB2	Déplacement vers le cytoplasme dans le carcinome Exprimé dans 60 % des carcinomes, amplification Tardivement dans la séquence dysplasie - carcinome, amplification
Adhérence cellulaire E-cadhérine Caténines	Perte d'expression dans le carcinome intraépithélial et invasif Perte d'expression similaire à celle de la E-cadhérine
Protéases UPA	Facteur de pronostic pour le carcinome
Prolifération Ki-67	Distribution anormale dans la néoplasie intraépithéliale de haut grade
Trafic membranaire rab11	Expression élevée dans la néoplasie intraépithéliale de bas grade

Tableau 5.9 Gènes et protéines impliqués dans le développement de l'adénocarcinome à partir d'un œsophage de Barrett.

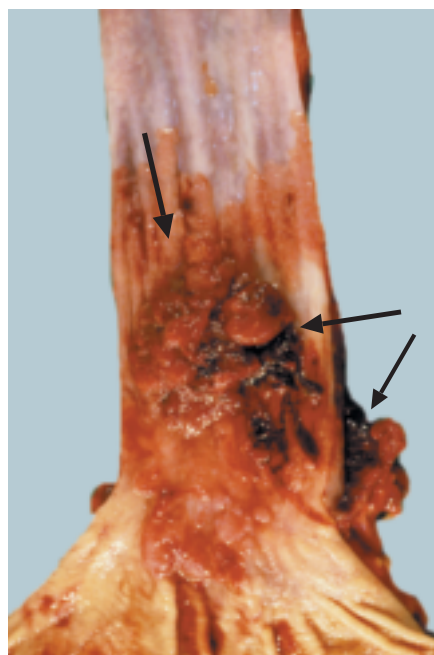


Fig. 5.79 Adénocarcinome hautement infiltrant dans un œsophage de Barrett

L'adénocarcinome de l'œsophage touche principalement le tiers distal de l'œsophage et il est précédé d'une lésion précancéreuse bien définie, appelée muqueuse de Barrett (ou œsophage de Barrett) (Fig. 5.79). La muqueuse de Barrett est une muqueuse métaplasique glandulaire de l'épithélium squameux normal. Elle est souvent associée à un reflux gastro-œsophagien acide chronique. Cependant, elle s'observe aussi dans le contexte d'un reflux biliaire alcalin chronique, ainsi que dans certains cas en l'absence de reflux détectable. Les hommes sont touchés sept fois plus souvent que les femmes [14].

Pour les patients présentant un œsophage de Barrett, le risque de développer un adénocarcinome est 30 à 125 fois plus élevé que pour la population générale. On en distingue trois sous-types : fundique (base de l'œsophage), cardiaque (région située entre l'œsophage et l'estomac) et intestinal. La mutation du gène *p53* est

courante aux stades précoces de l'adénocarcinome de l'œsophage (Tableau 5.9). La présence d'une mutation de *p53* dans la muqueuse de Barrett et dans la dysplasie peut précéder le développement d'un adénocarcinome. On observe des mutations de *p53* dans environ 60 % des cas de dysplasie de haut grade, fréquence similaire à celle observée pour l'adénocarcinome. Environ la moitié de ces mutations sont des transitions C à T au niveau de sites dipyrimidine (îlots CpG).

Une altération de la transcription de *FHIT* et de *p16^{INK4A}* peut constituer un événement précoce dans la genèse de l'adénocarcinome. À l'inverse, plusieurs autres locus sont altérés à un stade relativement tardif sans séquence obligatoire d'événements. Les modifications prévalentes (plus de 50 %) incluent la perte d'hétérozygotie sur les chromosomes 4q, 5q (plusieurs locus, incluant *APC*), 17p et l'amplification du gène codant pour *c-erbB2*. On a observé que les molécules impliquées dans la communication transmembranaire, comme *rab11*, sont spécifiques de la perte de polarité (arrondissement du noyau cellulaire) observée dans la dysplasie de bas grade. Dans l'adénome œsophagien invasif, on peut observer une expression réduite du complexe cadhérine/caténine et une expression accrue de diverses protéases [15].



Fig. 5.80 Survie relative à cinq ans après le diagnostic d'un cancer de l'œsophage.

Traitement

On utilise l'échographie endoscopique pour évaluer la profondeur de l'infiltration tumorale et l'atteinte des ganglions lymphatiques para-œsophagiens. Dans le cas des carcinomes avancés, la tomодensitométrie et l'IRM renseignent sur l'extension locale et systémique. La croissance tumorale est caractérisée par un gonflement de la paroi œsophagienne, avec ou sans invasion directe des organes voisins. Le premier traitement de l'atteinte locale est une œsophagectomie. Cette approche chirurgicale est rarement curative (finalement 85 à 90 % des patients décèdent d'une récurrence) mais la palliation de la dysphagie est un objectif secondaire impor-

tant. La mise en place d'un tube prosthétique ou d'un stent sur la sténose tumorale (rétrécissement) peut être indiquée pour restaurer la fonction de déglutition chez les patients inopérables. La radiothérapie (radiothérapie externe ou brachythérapie) ainsi que de multiples protocoles de chimiothérapie ont aussi été proposés (seuls ou associés à la chirurgie), mais ces approches sont rarement curatives. La radiothérapie seule est une solution permettant de remplacer la chirurgie, en particulier lorsqu'elle est combinée à la pose d'un stent ; la recanulation au laser, l'injection d'alcool et la dilatation peuvent être utilisées pour maintenir la lumière de l'œsophage [8].

Les facteurs pronostiques sont le stade du cancer lors du diagnostic, l'état de santé général du patient, les caractéristiques morphologiques et moléculaires de la tumeur, pour le carcinome épidermoïde la profondeur de l'invasion et pour l'adénocarcinome la présence de métastases lymphatiques. Les taux de survie relative à cinq ans sont faibles (Fig. 5.80), la survie étant d'environ 10% dans le cas d'un carcinome épidermoïde et de 20% pour un adénocarcinome.

REFERENCES

1. Muñoz N, Day NE (1996) Esophageal cancer. In: Scottenfeld D, Fraumeni FJ eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, Oxford, New York, Oxford University Press, 681-706.
2. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J, eds (1997) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII (IARC Scientific Publications No. 143 and IARC Cancerbase No. 2)*, Lyon, IARC Press.
3. Launoy G, Milan CH, Faivre J, Pienkowski P, Milan CI, Gignoux M (1997) Alcohol, tobacco and esophageal cancer: effects of the duration of consumption, mean intake and current and former consumption. *Br J Cancer*, 75: 1389-1396.
4. De Stefani E, Muñoz N, Esteve J, Vasallo A, Victora CG, Teuchmann S (1990) Mate drinking, alcohol, tobacco, diet, and esophageal cancer in Uruguay. *Cancer Res*, 50: 426-431.
5. de Villiers EM, Lavergne D, Chang F, Syrjanen K, Tosi P, Cintonio M, Santopietro R, Syrjanen S (1999) An interlaboratory study to determine the presence of human papillomavirus DNA in esophageal carcinoma from China. *Int J Cancer*, 81: 225-228.
6. Spechler SJ, Goyal RK (1986) Barrett's esophagus. *N Engl J Med*, 315: 362-371.
7. Goodnight J, Venook A, Ames M, Taylor C, Gilden R, Figlin RA (1996) Practice Guidelines for Esophageal Cancer. *Cancer J Sci Am*, 2: S37.
8. Law S, Wong J (1998) Cancer of the Esophagus. In: Morris D, Kearsley J, Williams C eds, *Cancer: A comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers, 155-162.
9. Gabbert HE, Shimoda T, Hainaut P, Nakamura Y, Field JK, Inoue H (2000) Squamous cell carcinoma of the

oesophagus. In: Hamilton SR, Aaltonen LA, eds, *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, Lyon, IARC Press, 11-19.

10. Taniere P, Martel-Planche G, Puttawibul P, Casson A, Montesano R, Chanvitan A, Hainaut P (2000) TP53 mutations and MDM2 gene amplification in squamous-cell carcinomas of the esophagus in south Thailand. *Int J Cancer*, 88: 223-227.
11. Mandard AM, Hainaut P, Hollstein M (2000) Genetic steps in the development of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Mutat Res*, 462: 335-342.
12. Montesano R, Hollstein M, Hainaut P (1996) Genetic alterations in esophageal cancer and their relevance to etiology and pathogenesis: a review. *Int J Cancer*, 69: 225-235.
13. Yokoyama A, Muramatsu T, Ohmori T, Yokoyama T, Okuyama K, Takahashi H, Hasegawa Y, Higuchi S, Maruyama K, Shirakura K, Ishii H (1998) Alcohol-related cancers and aldehyde dehydrogenase-2 in Japanese alcoholics. *Carcinogenesis*, 19: 1383-1387.
14. Werner M, Flejou JF, Hainaut P, Höfler H, Lambert R, Keller G, Stein HJ (2000) Adenocarcinoma of the esophagus. In: Hamilton SR, Aaltonen LA eds, *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, Lyon, IARC Press, 20-26.
15. Tselepis C, Perry I, Jankowski J (2000) Barrett's esophagus: dysregulation of cell cycling and intercellular adhesion in the metaplasia-dysplasia-carcinoma sequence. *Digestion*, 61: 1-5.

SITE INTERNET

NCI Esophageal Cancer Homepage:
http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/esophageal/

LE CANCER DE LA VESSIE

RESUME

- > Le cancer de la vessie est le neuvième cancer le plus fréquent dans le monde, avec 330 000 nouveaux cas par an et plus de 130 000 décès par an.
- > Le cancer de la vessie est principalement dû au tabagisme, qui explique 65 % des cas chez l'homme et 30 % des cas chez la femme dans certains pays développés. D'autres causes, moins importantes, incluent l'utilisation abusive d'antalgiques (phénacétine), certains types de chimiothérapie anti-cancéreuse et, historiquement, l'exposition professionnelle à des produits chimiques comme la 2-naphtylamine. En Egypte et dans certaines régions de l'Asie, la cystite chronique causée par l'infection à *Schistosoma hæmatobium* est un facteur de risque majeur.
- > Le traitement, basé sur l'endoscopie, la chirurgie, la radiothérapie et l'administration de médicaments cytotoxiques, permet souvent une survie à long terme dans les pays développés, où 65 % des patients survivent au moins cinq ans après le diagnostic.

Définition

Plus de 90 % des cancers de la vessie sont des carcinomes de type transitionnel. Les adénocarcinomes (6 %), les carcinomes épidermoïdes (2 %) et les carcinomes à petites cellules (moins de 1 %) sont nettement moins courants.

Epidémiologie

Le cancer de la vessie représente environ les deux tiers des cancers des voies urinaires. Par son incidence, il est le neuvième cancer le plus fréquent dans le monde, bien qu'aux Etats-Unis, par exemple, le cancer de la vessie soit la quatrième tumeur la plus fréquente chez l'homme. Environ 336 000 nouveaux cas sont survenus en 2000, dont les deux tiers dans des pays développés [1]. L'incidence et la mortalité augmentent rapidement avec l'âge et environ les deux

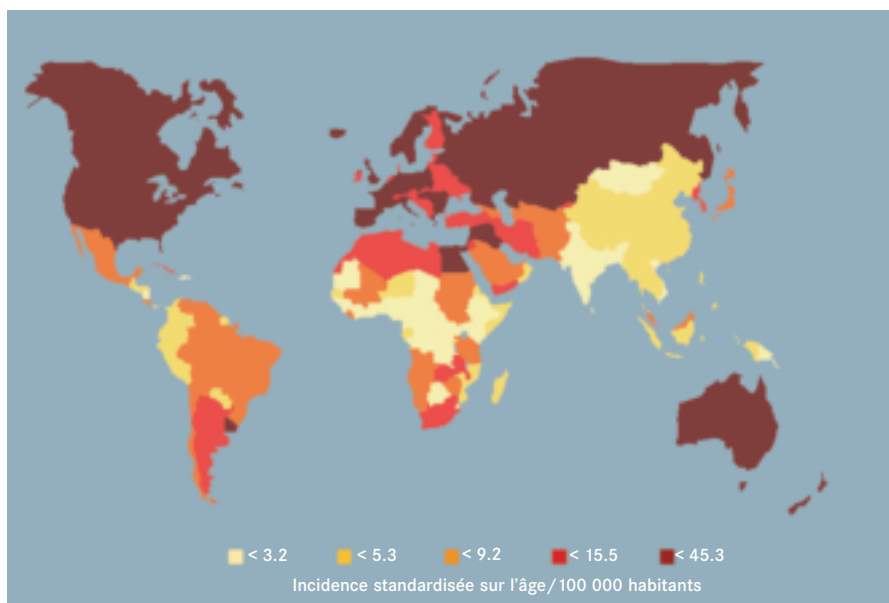


Fig. 5.81 Incidence mondiale du cancer de la vessie chez l'homme. Bien que la majorité des cas surviennent dans les pays développés, le cancer de la vessie survient aussi à des taux importants dans certains pays en développement, y compris dans certaines régions d'Afrique du Nord et d'Amérique du Sud.

tiers des cas touchent des personnes de plus de 65 ans. Le ratio homme:femme est d'environ 3:1. Des taux d'incidence élevés (supérieurs à 12 pour 100 000 hommes et à 3 pour 100 000 femmes) sont observés en Europe méridionale, occidentale et du Nord, en Amérique du Nord, en Australie, en Asie occidentale, en Afrique du Nord et en Uruguay (Fig. 5.81). Dans les pays les plus développés, l'incidence du cancer de la vessie reste stable ou augmente modérément. Environ 132 000 personnes meurent chaque année d'un cancer de la vessie, les hommes, à l'échelle mondiale, ayant un taux de mortalité de 10 pour 100 000 et les femmes de 2,4, bien que ces valeurs soient presque doublées dans les pays développés.

Etiologie

Le facteur de risque le plus important du cancer de la vessie est le tabagisme, qui explique environ 65 % des cas chez l'homme et 30 % des cas chez la femme

dans les populations des pays développés [2]. Il est probable que les fumeurs de tabac brun (séché à l'air) présentent un risque plus élevé que les fumeurs de tabac blond (séché à l'air chaud), ce qui pourrait expliquer certaines disparités observées dans les taux d'incidence en Europe ainsi que l'incidence élevée observée en Uruguay. Le risque associé au tabagisme, et en particulier à la consommation de tabac brun, est probablement dû à la présence, dans la fumée, d'amines aromatiques incluant la benzidine, le aminobiphényle-4, la naphtylamine-2 et la 4-chloro-ortho-toluidine. Le risque de cancer de la vessie augmente de manière à peu près linéaire avec la durée du tabagisme. Il est multiplié par cinq au bout de 40 ans (Fig. 5.82). Le risque augmente aussi avec le nombre de cigarettes fumées jusqu'à environ 20 cigarettes par jour ; au-delà, aucune augmentation supplémentaire du risque n'est observée. A l'arrêt du tabagisme, une diminution substantielle du risque de cancer

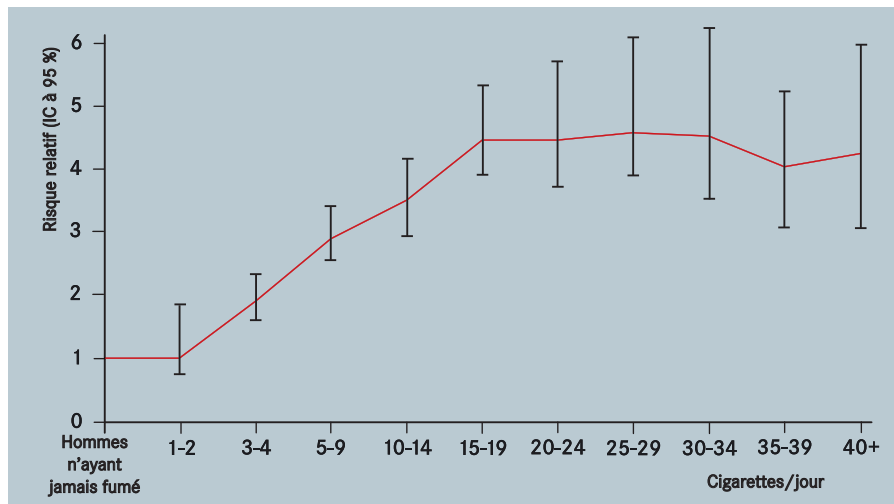


Fig. 5.82 Risque de cancer de la vessie parmi les fumeurs (hommes) en fonction du nombre de cigarettes fumées chaque jour, par comparaison aux hommes n'ayant jamais fumé.

de la vessie est observée en quelques années, ce qui implique l'existence d'un effet s'exerçant au cours des stades tardifs du processus de cancérogénèse.

Le fait de travailler dans l'industrie du caoutchouc et des colorants et plus spécifiquement l'exposition professionnelle aux amines aromatiques, en particulier la naphtylamine-2 et la benzidine, sont corrélés à un risque élevé de cancer de la vessie [3]. L'exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques, aux biphenyles polychlorés, au formaldéhyde, à l'amiante et à des solvants, ainsi que le fait de travailler dans une fabrique de cuir, d'être peintre ou coiffeur ont été associés à une augmentation du risque à des degrés divers. L'incertitude entourant ces associations est en partie due à la difficulté de mesurer une exposition antérieure à des agents chimiques spécifiques.

Comme pour le cancer du bassin, on a observé une relation constante entre l'utilisation d'antalgiques contenant de la phénacétine et le cancer de la vessie, avec des risques relatifs de 2,4 à 6 fois supérieurs. L'utilisation du médicament anticancéreux cyclophosphamide, un agent alcoylant, est fortement liée au cancer de la vessie. En effet, les patients atteints de lymphome non hodgkinien traités au cyclophosphamide ont un risque accru de cancer de la vessie, fonction de la dose administrée.

L'infection par le vers trématode *Schistosoma hæmatobium* est associée à un risque pouvant être multiplié par cinq. Dans les régions endémiques, qui englobent la plus grande partie de l'Afrique et plusieurs pays d'Asie occidentale, l'infection par consommation d'eau contaminée a lieu dès l'enfance (Fig. 5.83) et le risque de cancer de la vessie, en particulier du type épidermoïde, augmente dès l'âge de 30 ans. L'infection est responsable d'environ 10 % des cas de cancer de la vessie dans les pays en développement et d'environ 3 % des cas au total [4].

La consommation d'aliments riches en vitamine A et en caroténoïdes est associée à un risque moindre de cancer de la vessie ; les données concernant un risque lié à la consommation de café ne sont pas concordantes.

Détection

La détection d'altérations néoplasiques dans des cellules exfoliées de la vessie recueillies dans l'urine pourrait constituer une approche de dépistage du cancer de la vessie, en particulier parmi les ouvriers de l'industrie potentiellement exposés aux amines aromatiques, mais rien ne permet d'en prouver l'efficacité. D'autres méthodes sont aussi en cours d'évaluation [5]. L'hématurie, habituellement indolore, est



Fig. 5.83 Canal dans un quartier pauvre en Égypte. Ces canaux peuvent abriter les escargots porteurs de schistosomes. L'infestation chronique par *Schistosoma hæmatobium* est responsable d'une cystite et souvent d'un cancer de la vessie.

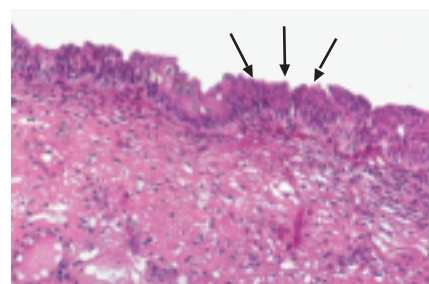


Fig. 5.84 Carcinome *in situ* de la vessie ; l'épithélium transitionnel normal a été remplacé par une couche cellulaire désorganisée peu différenciée (flèches).

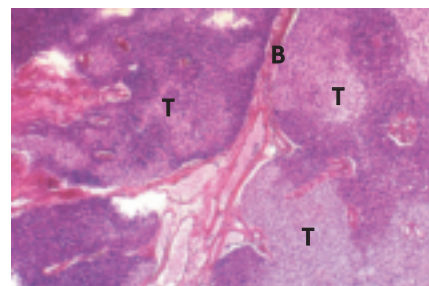


Fig. 5.85 Carcinome de type transitionnel de la vessie, moyennement différencié, doté d'une architecture papillaire. S = vaisseau sanguin ; T = tumeur.

le signe d'appel pour la majorité des patients atteints de cancer de la vessie. Les patients peuvent aussi présenter une irritabilité de la vessie, y compris des mictions fréquentes, des mictions impérieuses et une dysurie. Le diagnostic est posé après analyse d'urine et visualisation de la vessie par échographie ou cysto-

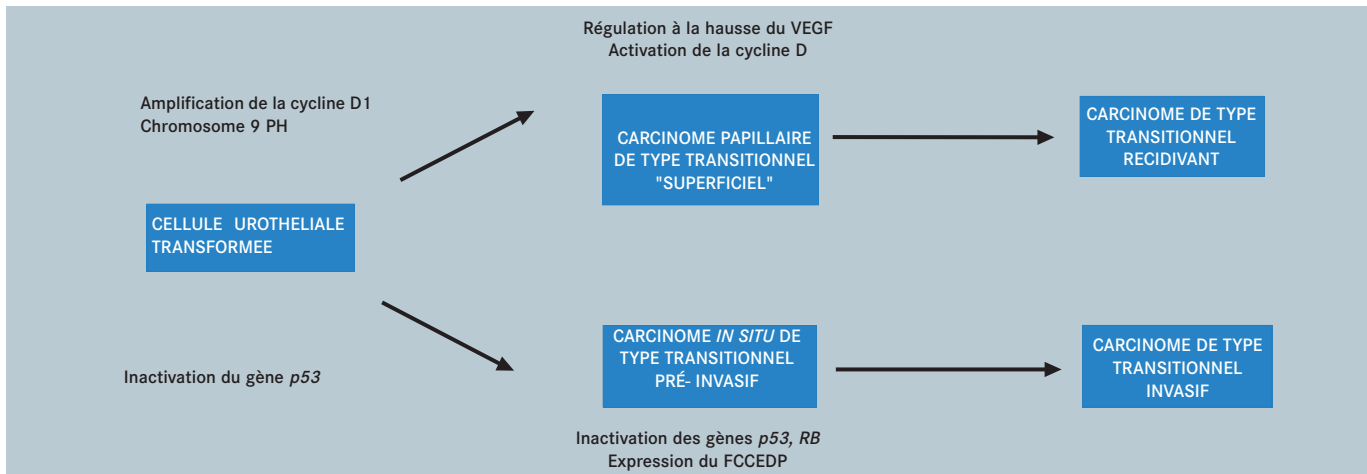


Fig. 5.86 Altérations génétiques associées au développement du cancer de la vessie. PH = perte d'hétérozygotie ; VEGF = facteur de croissance endothéliale vasculaire ; FCCEDP = facteur de croissance des cellules endothéliales dérivé des plaquettes.

scopie. Une résection transurétrale permet de prélever du tissu pour une analyse histopathologique.

Pathologie et génétique

Environ 90 % des cancers de la vessie sont classés comme carcinomes de type transitionnel. On pense qu'ils proviennent d'une transformation néoplasique intraépithéliale de l'épithélium transitionnel de la vessie. La prolifération localisée des cellules transformées peut donner naissance à un carcinome *in situ*, pouvant revêtir plusieurs formes cliniques, qui ne sont pas nécessairement associées à un risque de lésion haut grade ou à un risque élevé de progression (Fig. 5.84) [6]. L'extension peut avoir lieu par croissance dans la sous-muqueuse et la muqueuse musculaire de la paroi vésiculaire (25 % des cas). Environ 70 % des carcinomes de type transitionnel sont de type papillaire (Fig. 5.85) et n'envahissent pas la muscularis propria de la paroi vésiculaire, 10 % sont nodulaires et 20 % sont mixtes. L'infection par *S. haematobium* est associée au développement du carcinome épidermoïde et, dans les régions endémiques comme en Egypte, ce type de cancer représente 90 % des tumeurs de la vessie [7].

Plusieurs gènes régulant les enzymes impliquées dans le métabolisme des cancérogènes de la vessie ont été identifiés. On a ainsi émis l'hypothèse que des sujets

porteurs de génotypes spécifiques pourraient présenter un risque plus élevé de cancer de la vessie [8]. Par exemple, une mutation dominante du gène *NAT2* entraîne un métabolisme lent des amines aromatiques, ce qui favorise leur transformation en cancérogènes actifs ; les métaboliseurs lents pourraient présenter un risque accru de cancer de la vessie. De même, il a été rapporté que les sujets dépourvus du gène *GSTM1*, qui code pour un enzyme impliqué dans la détoxification des HAP, présentent un risque accru de cancer de la vessie. Rien ne prouve l'existence de mutations génétiques à haute pénétrance responsables d'un risque élevé de cancer de la vessie. Environ 40 % des tumeurs de la vessie portent une mutation de l'oncogène *HRAS* au niveau de codon 12. Une surexpression du récepteur du facteur de croissance épidermique est associée à une atteinte invasive. Le gène codant pour c-erbB2 (*ERBB2*) est amplifié dans une petite proportion de tumeurs de la vessie. Des techniques cytogénétiques et moléculaires ont impliqué une aberration/perde partielle du chromosome 9 comme caractéristique commune du cancer de la vessie. Les inhibiteurs de la kinase cycline-dépendante p16^{INK4A} et p15 seraient aussi impliqués. Une expression altérée de la forme phosphorylée de la protéine du rétinoblastome est courante ; on la rencontre la plupart du temps dans les tumeurs inva-

sives. La surexpression nucléaire de la protéine p53, principalement due à une mutation du gène, est elle aussi fréquente. Elle est associée à la progression du cancer (Fig. 5.86) [9].

Traitement

La plupart des carcinomes *in situ* progressent vers l'invasion musculaire en 10 ans, mais les patients peuvent très bien répondre au traitement intra-vésical - administration d'un agent thérapeutique directement dans la vessie, entraînant une

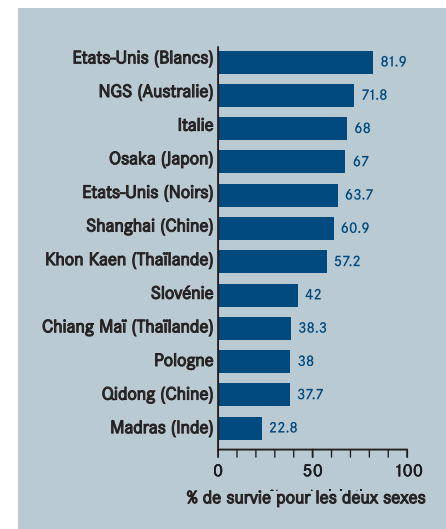


Fig. 5.87 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic de cancer de la vessie.

exposition de la muqueuse à de fortes concentrations dudit agent [10]. L'agent le plus couramment utilisé en thérapie intravésicale des carcinomes superficiels de type transitionnel, pour en empêcher la récurrence et éventuellement ralentir la progression et améliorer la survie, est le bacille de Calmette Guérin (BCG), souche atténuée de la bactérie *Mycobacterium bovis*, responsable de la tuberculose. Des médicaments cytotoxiques comme le thiotépa, la doxorubicine, la mitomycine C et/ou l'éthoglucide peuvent être utilisés contre les tumeurs superficielles pour en empêcher la récurrence.

Le traitement actuellement préféré pour les patients présentant un cancer invasif de la vessie est la cystectomie radicale. Elle implique l'ablation de la vessie, de la prostate et des vésicules séminales chez

l'homme ou de la vessie, des ovaires, de l'utérus et d'une partie du vagin chez la femme. Une dérivation urinaire et une certaine restauration de la fonction de la vessie sont possibles via des options de reconstruction qui sont continuellement affinées et améliorées. Une chimiothérapie adjuvante (par exemple cisplatine, méthotrexate et vinblastine ou cette association plus doxorubicine) peut être utilisée. Plusieurs nouveaux agents ont été identifiés [11]. La cystectomie partielle n'est possible que pour une petite proportion de patients ayant un cancer de la vessie invasif. La radiothérapie radicale comme traitement unique a été évaluée et les critères contribuant à une issue favorable (taille de la tumeur, stade, morphologie, etc.) ont été déterminés. La détermination du stade de la tumeur repose sur le

degré d'invasion de la paroi de la vessie par la tumeur.

Dans les pays développés, la survie relative à cinq ans est de l'ordre de 65 % (Fig. 5.87) et une augmentation constante a été observée au cours des dernières décennies. La survie est plus faible dans les pays en développement, avec des taux de survie relative à cinq ans de 30 à 50 %.

REFERENCES

1. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P, eds (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.
2. Brennan P, Bogillot O, Cordier S, Greiser E, Schill W, Vineis P, Lopez-Abente G, Tzonou A, Chang-Claude J, Bolm-Audorff U, Jockel KH, Donato F, Serra C, Wahrendorf J, Hours M, T'Mannetje A, Kogevinas M, Boffetta P (2000) Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*, 86: 289-294.
3. Silverman DT, Morrison AS, Devesa SS (1996) Bladder cancer. In: Scottenfeld D, Fraumeni, FJ eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, Oxford, New York, Oxford University Press, 1156-1179.
4. Pisani P, Parkin DM, Muñoz N, Ferlay J (1997) Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6: 387-400.
5. Saad A, Hanbury DC, McNicholas TA, Boustead GB, Woodman AC (2001) The early detection and diagnosis of bladder cancer: a critical review of the options. *Eur Urol*, 39: 619-633.
6. Lee R, Droller MJ (2000) The natural history of bladder cancer. Implications for therapy. *Urol Clin North Am*, 27: 1-13, vii.

7. Noss M, Klotz L (1998) Male urogenital cancer. In: Morris D, Kearsley J, Williams C eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers, 213-222.
8. d'Errico A, Malats N, Vineis P, Boffetta P (1999) Review of studies of selected metabolic polymorphisms and cancer. In: Vineis P, Malats N, Lang M, d'Errico A, Caporaso N, Cuzick J, Boffetta P eds, *Metabolic Polymorphisms and Susceptibility to Cancer (IARC Scientific Publication No. 148)*, Lyon, IARC Press, 323-393.
9. Brandau S, Bohle A (2001) Bladder cancer. I. Molecular and genetic basis of carcinogenesis. *Eur Urol*, 39: 491-497.
10. Metts MC, Metts JC, Milito SJ, Thomas CR, Jr. (2000) Bladder cancer: a review of diagnosis and management. *J Natl Med Assoc*, 92: 285-294.
11. Maluf FC, Bajorin DF (2001) Chemotherapy agents in transitional cell carcinoma: the old and the new. *Semin Urol Oncol*, 19: 2-8.

SITE INTERNET

NCI Bladder Cancer Homepage.
http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/bladder/

LES CANCERS DE LA TÊTE ET DU COU

RESUME

> Le cancer le plus courant de la tête et du cou, à savoir le cancer de la bouche, est le onzième cancer le plus fréquent dans le monde (390 000 nouveaux cas par an), alors que les cancers du pharynx (65 000 nouveaux cas) et du larynx (160 000 nouveaux cas) sont moins courants.

> Les cancers de la tête et du cou touchent principalement l'homme, dans un rapport homme/femme dépassant 10/1. Ils sont classiquement dus au tabagisme, associé à une consommation excessive d'alcool. Dans certaines régions (par exemple en Inde), le cancer de la bouche est principalement dû à la consommation de tabac à chiquer. Les carcinomes primitifs multiples sont courants.

> Les tumeurs, à un stade précoce, peuvent être réséquées par chirurgie, mais de nombreux patients sont diagnostiqués à un stade avancé et, dans ce cas, le pronostic est mauvais. Les patients atteints d'un cancer de la bouche ont un taux de survie à cinq ans inférieur à 50 %.

> Le cancer du rhino-pharynx est en grande partie restreint aux populations de Chine méridionale et fortement associé à l'infection par le virus d'Epstein-Barr.

Définition

Les cancers de la tête et du cou seront limités ici aux carcinomes épidermoïdes des voies aéro-digestives supérieures (qui s'étendent de la surface des lèvres à la région cervicale de l'œsophage) et incluent la cavité buccale, le larynx et le pharynx (comprenant l'oropharynx, l'hypopharynx et le rhino-pharynx). D'autres tumeurs touchant cette zone, comme les tumeurs du cerveau et de la thyroïde ou les mélanomes, sont par convention traitées séparément (*Tumeurs du système nerveux*, p. 269; *Cancer de la thyroïde*, p. 261; *Mélanome*, p. 257).

Epidémiologie

Les cancers de la muqueuse buccale, du rhino-pharynx et de l'hypopharynx peu-

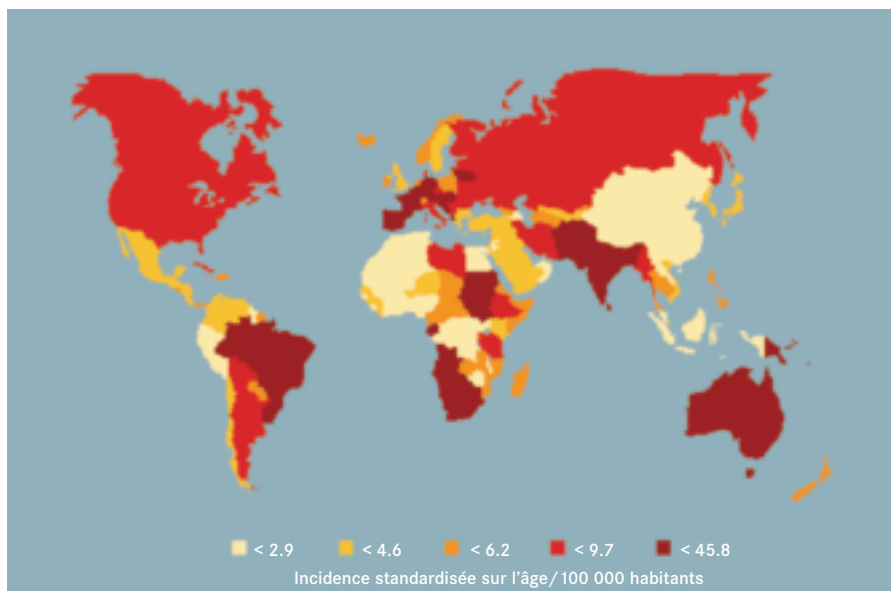


Fig. 5.88 Incidence mondiale du cancer de la cavité buccale chez l'homme. Ce cancer est courant en Inde, en Australie, en Hongrie, en France, au Brésil et en Afrique du Sud.

vent être traités ensemble car ils présentent des similarités en matière d'épidémiologie, de traitement et de pronostic. Les schémas et les tendances géographiques de l'incidence de ces cancers varient selon les sites anatomiques concernés, un phénomène qui s'explique souvent par l'influence des facteurs de risque, comme la consommation de tabac et la consommation d'alcool. Une forte incidence de ces cancers est observée dans le sous-continent indien, en Australie, en France, en Amérique du Sud (Brésil) et en Afrique du Sud (Fig. 5.88). Le cancer de la bouche est le onzième cancer le plus courant dans le monde en termes de nombre de cas, le cancer du pharynx (rhino-pharynx exclu) occupant la 20e place. Dans le monde, environ 389 000 nouveaux cas sont survenus en 2000, dont les deux tiers dans des pays en développement. Ces cancers sont responsables de quelque 200 000 décès par an.

Le ratio homme/femme pour l'incidence varie de 2 à 15/1 en fonction du site

anatomique, des ratios extrêmes étant caractéristiques des cancers de la langue, du plancher de la bouche et du pharynx. L'incidence la plus élevée parmi les hommes est rapportée dans le Bas-Rhin et dans le Calvados en France, alors que pour les femmes l'incidence la plus forte est observée en Inde. Les cancers de la bouche et des deux tiers antérieurs de la langue sont généralement prédominants dans les pays en développement, alors que les cancers du pharynx sont courants dans les pays développés et en Europe centrale et de l'Est. Dans la plupart des pays, l'incidence et les taux de mortalité par cancer de la bouche/du pharynx sont stables ou ont augmenté au cours des quatre dernières décennies. Des augmentations abruptes de l'incidence ont été rapportées en Allemagne, au Danemark, en Ecosse, en Europe centrale et de l'Est, et on observe des augmentations au Japon, en Australie et en Nouvelle-Zélande, ainsi qu'aux Etats-Unis dans les populations non blanches.

Le nombre de nouveaux cas de cancer du larynx survenant dans le monde s'élève à environ 160 000, soit environ 2 % du nombre total de cancers dans le monde, ce qui place ce cancer au 18^e rang des cancers les plus fréquents. La maladie est nettement plus fréquente chez l'homme que chez la femme (ratio homme/femme de 12/1 dans les pays en développement et de 6/1 dans les pays développés). On observe une grande variabilité géographique en matière de fréquence de la maladie, les pays à risque élevé étant situés dans le Sud de l'Europe (France, Italie, Espagne), en Europe de l'Est (Russie, Ukraine), en Amérique du Sud (Uruguay, Argentine) et en Asie occidentale (Turquie, Irak) (Fig. 5.89). La mortalité par cancer du larynx est mal connue puisque les décès par cancer de l'hypopharynx sont souvent identifiés à tort comme décès par cancer du larynx.

Les carcinomes des glandes salivaires et du rhino-pharynx se distinguent des cancers de la tête et du cou en d'autres sites, de par leur épidémiologie et leur étiologie. Le cancer du rhinopharynx est relativement rare à l'échelle mondiale (65 000 nouveaux cas par an, ou 0,6 % de tous les cancers), mais sa distribution géographique est très distincte. Les taux d'incidence standardisés sur l'âge sont élevés pour les populations vivant dans le Sud de la Chine ou originaires de cette région, alors que les taux sont relativement modérés pour les populations du reste de la Chine, d'Asie du Sud-Est, d'Afrique du Nord et les Inuits (Eskimos) du Canada et de l'Alaska (Fig. 5.90). Les hommes sont plus souvent touchés que les femmes (ratio homme/femme de 2 à 3/1) et, dans la plupart des populations, on observe une augmentation progressive du risque avec l'âge. Cependant, parmi les populations à risque modéré, et notamment en Afrique du Nord, on observe un pic de l'incidence à l'adolescence. Il semble y avoir eu une diminution de l'incidence avec le temps dans certaines populations à haut risque (par exemple Hong-Kong).

Etiologie

Le tabagisme et l'alcoolisme constituent les principaux facteurs de risque de cancer de

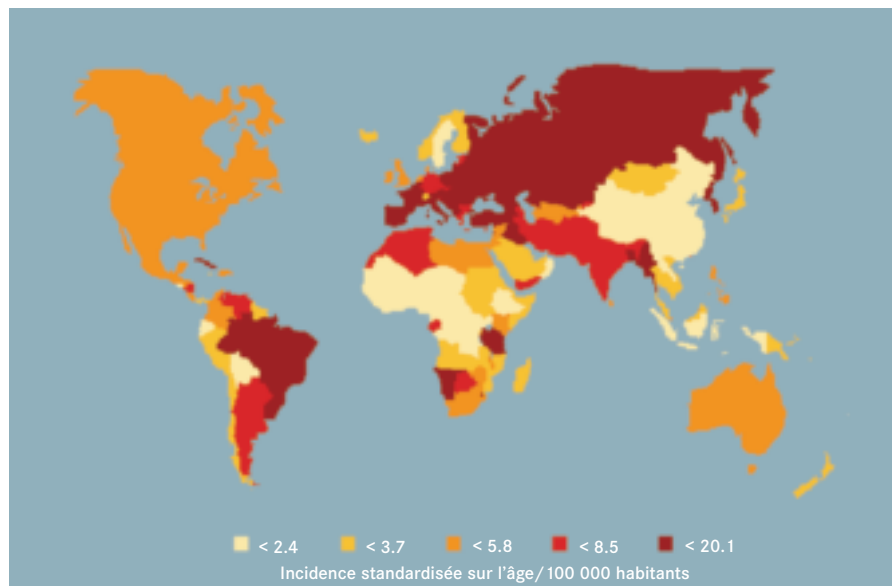


Fig. 5.89 Incidence mondiale du cancer du larynx chez l'homme. Les pays à haut risque sont situés en Europe du Sud et de l'Est, en Amérique latine et en Asie occidentale.

la tête et du cou dans les pays développés, aux Caraïbes et dans les pays d'Amérique du Sud [1-3]. On considère que le tabagisme serait responsable d'environ 41 % des cancers du larynx et de la bouche/du pharynx chez l'homme et de 15 % de ces cancers chez la femme, partout dans le monde. Ces proportions varient selon les différentes populations. On a aussi découvert que le tabagisme est un facteur de risque important du cancer du rhino-pharynx dans des populations par ailleurs à faible risque. Il a été démontré que ces facteurs de risque ont un effet "multiplicateur" ou synergique pour les cancers du larynx et pour les cancers oro-pharyngés.

Dans le sous-continent indien, la consommation de tabac sous forme de chique de bétel (combinaison de feuille de bétel, de chaux éteinte, de noix d'arec et de tabac, avec ou sans autres condiments), de bidis (cigarette locale roulée à la main de feuille séchée de temburni contenant du tabac grossier) et de boissons alcoolisées brutes brassées sur place, constituent les principaux facteurs étiologiques. Le rôle de la chique de bétel sans tabac n'est pas clair, bien qu'une récente étude cas-témoins menée au Pakistan ait rapporté un risque

élevé de cancer de la bouche [4]. La pratique de fumer à l'envers (qui consiste à placer dans la bouche l'extrémité incandescente de la cigarette pour ressentir une chaleur intense) est un facteur de risque de cancer de la voûte palatine. Le tabac à priser est un nouveau facteur de risque de cancer de la bouche, en particulier chez l'homme jeune aux Etats-Unis.

Une alimentation généralement insuffisante, particulièrement si elle est pauvre en légumes et en fruits, constitue un autre facteur de risque du cancer de la bouche [5]. De même, des études indiquent l'existence d'un effet protecteur d'une alimentation riche en légumes et en fruits (réduction du risque de 20 à 60 %). Une consommation importante de poissons et de viandes salées et la libération de nitrosamines lors de la cuisson de ces aliments ont été liées au cancer du rhino-pharynx dans les régions endémiques. L'infection orale par le virus du papillome humain (VPH) (transmission sexuelle ou périnatale) est associée à un risque accru de développement de carcinome épidermoïde de la tête et du cou [6]. Les estimations globales de la prévalence du VPH dans le carcinome épidermoïde de la tête

et du cou sont très variables, entre 8 et 100%, mais dans un sous-type pathologique laryngé inhabituel, le carcinome laryngé verruqueux, la prévalence du VPH est de 100 %. On a découvert que les tumeurs de l'oropharynx (et en particulier du tissu amygdalien) sont trois fois plus susceptibles d'être positives pour le VPH que les tumeurs en d'autres sites de la tête et du cou. Les femmes ayant un antécédent de carcinome du col de l'utérus *in situ* ou invasif présentent aussi un risque deux à quatre fois supérieur de cancer de la bouche ou du larynx, en plus du risque accru d'autres cancers liés au VPH. D'autres facteurs de risque impliqués dans le cancer du larynx incluent la laryngite chronique, le reflux gastrique chronique et l'exposition aux poussières de bois, à l'amiante ou aux rayonnements ionisants.

L'infection par le virus d'Epstein-Barr est importante dans l'étiologie du cancer du rhino-pharynx. Ce virus ne se trouve pas dans les cellules épithéliales normales du rhino-pharynx mais on le trouve dans



Fig. 5.91 Homme adepte de la chique de paan-masala dans le Kerala, dans le Sud de l'Inde, présentant les ingrédients de la chique de bétel (feuille de bétel, noix d'arec, chaux éteinte et tabac). Cette habitude est associée à un risque élevé de cancer de la bouche.

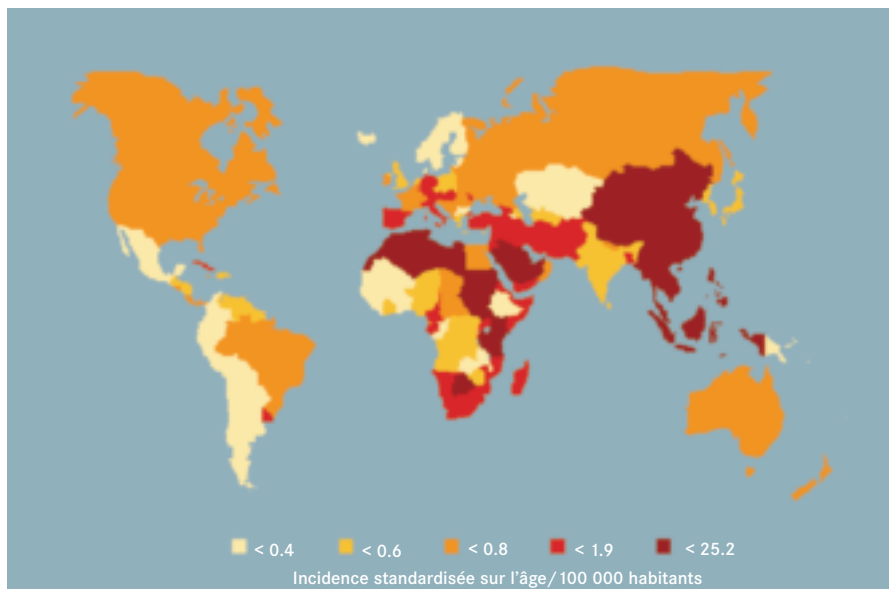


Fig. 5.90 Incidence mondiale du cancer du rhino-pharynx chez l'homme. Ce cancer est très courant dans le Sud de la Chine.

toutes les cellules tumorales du rhino-pharynx et même dans les lésions dysplasiques précurseurs [7] (*Les infections chroniques*, p. 56).

Détection

Bien que de nombreux cancers de la tête et du cou touchent des zones anatomiques accessibles, un diagnostic tardif est courant. Les symptômes du cancer de la bouche incluent des douleurs, des hémorragies, des difficultés à ouvrir la bouche, à mâcher, à déglutir et à parler, ainsi qu'un gonflement du cou. Les lésions précoces sont souvent indolores et présentes sous forme de plaques muqueuses rouges veloutées légèrement surélevées, sous forme de lésions ponctuelles ou sous forme d'ulcères ou d'excroissances indurés de petite taille. Aux stades plus avancés, une grande masse ulcéroproliférative présentant des zones de nécrose et une extension aux structures voisines comme l'os, les muscles et la peau, peuvent être observées. Les cancers de la cavité buccale peuvent être précédés ou accompagnés de leucoplasies (Fig. 5.92) ou d'une rigidité et d'une fibrose muqueuse, d'une limitation de l'ouverture de la bouche et de la mobil-

ité de la langue (fibrose de la sous-muqueuse buccale). De 5 à 15 % des patients atteints d'un cancer de la muqueuse de la lèvre présentent des métastases des ganglions lymphatiques, contre plus de 50 à 70 % des patients atteints de cancers de la langue et du plancher de la bouche. Les métastases à distance de cancers de la bouche sont rares. Un examen soigneux de la bouche et une palpation du cou permettent le diagnostic, confirmé par biopsie.

L'examen visuel de la bouche des sujets à haut risque permet le diagnostic précoce de lésions buccales précancéreuses [8, 9]. Cependant, l'efficacité d'un dépistage organisé en matière de réduction de l'incidence et de la mortalité par cancer de la bouche reste à établir.

Une masse asymptomatique dans la région supérieure du cou chez l'adulte est fréquemment associée à une tumeur oropharyngée (base de la langue et amygdale) ou hypopharyngée primaire. Une biopsie par aspiration à l'aiguille fine et une laryngoscopie directe, visant à identifier la tumeur primaire, sont obligatoires. Souvent, une panendoscopie chirurgicale avec amygdalectomie sont indiquées. Les patients atteints d'un cancer du pharynx

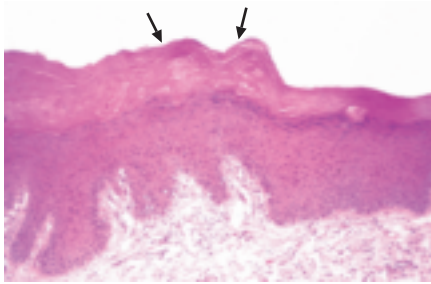


Fig. 5.92 Leucoplasie buccale avec dysplasie légère ; la leucoplasie est une lésion précurseur du cancer de la bouche.



Fig. 5.93 Cancer invasif modérément avancé de la muqueuse buccale.

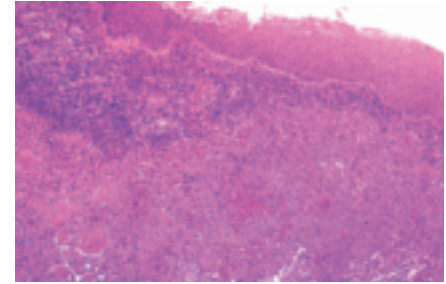


Fig. 5.94 Carcinome épidermoïde invasif bien différencié du larynx.

peuvent se plaindre de difficultés à déglutir et d'une voix rauque, particulièrement aux stades avancés. Les symptômes précoces du cancer du larynx sont une voix rauque et une dysphagie, des douleurs et une masse au niveau du cou. Dans la plupart des cas, le premier signe de cancer du rhino-pharynx est une masse dans le cou (due à des métastases des ganglions lymphatiques). Comme la tumeur est proche des forams, qui sont traversés par plusieurs nerfs crâniens, des signes liés à leur compression peuvent être présents, ainsi que des douleurs, une obstruction des trompes d'Eustache et une obstruction nasale. La détection précoce du cancer du rhino-pharynx grâce à la recherche de titres élevés d'anticorps dirigés contre le virus d'Epstein-Barr a été largement pratiquée parmi les populations du Sud de la Chine, bien qu'à ce jour on ne sache pas s'il permet de prévenir les décès.

Pathologie et génétique

La plupart des cancers de la tête et du cou sont des carcinomes épidermoïdes qui peuvent être peu différenciés, moyennement différenciés ou bien différenciés en fonction du degré de kératinisation (Fig. 5.94). D'autres variantes du carcinome épidermoïde incluent le carcinome verrouillé, le carcinome épidermoïde sarcomatoïde et le lympho-épithéliome [10]. La grande majorité des cancers du rhino-pharynx dans les régions endémiques sont de type histologique non kératinisant et indifférencié, alors que dans les pays non endémiques, quelque 30 à 50 % des cancers sont des carcinomes épidermoïdes kératinisants [11].

Les maladies liées à un risque accru de cancer de la tête et du cou sont les troubles de la différenciation épithéliale comme la dyskeratosis congenita et les syndromes de déficience de réparation de l'ADN comme le syndrome de Bloom, la maladie de Fanconi, l'ataxie télangiectasie et le xeroderma pigmentosum (*Activation des agents cancérogènes et réparation de l'ADN*, p. 89). Une composante génétique forte liée au risque de cancer du rhino-pharynx est évidente. Les populations migrantes originaires de Chine ou d'Afrique du Nord semblent conserver leur risque élevé, de même que leurs enfants nés dans un nouveau pays d'accueil. Une association a été rapportée entre le profil HLA et le risque de cancer du rhino-pharynx, et une étude portant sur des fratries atteintes à Singapour a permis d'identifier un locus génétique proche du complexe HLA lié à un risque de cancer du rhino-pharynx multiplié par 20.

Des anomalies cytogénétiques ont été observées dans le cadre du cancer épidermoïde de la tête et du cou, parmi lesquelles le gain ou la perte du chromosome Y et des anomalies affectant d'autres locus ; des caryotypes très complexes sont fréquents [12] (Fig. 5.96). Les altérations génétiques observées dans le cancer de la bouche incluent une activation de proto-oncogènes comme la cycline D1, *MYC*, *RAS*, *EGFR* et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur comme ceux codant pour p16^{INK4A} et p53, ainsi que d'autres locus potentiellement suppresseurs [13]. Les modifications précoces incluent la perte de gènes suppresseurs de tumeur sur les chromosomes 13p et 9p, puis 17p. Des mutations et une

surexpression de *p53* sont observées au cours de la progression des lésions pré-invasives en lésions invasives. Les mutations de *p53* sont observées plus fréquemment dans les pays développés (40 à 50 %) que dans les pays en développement (5 à 25 %). Les tumeurs que l'on trouve en Inde et en Asie du Sud-Est sont caractérisées par l'implication des oncogènes *RAS*, avec une mutation, une perte d'hétérozygotie (*HRAS*) et une amplification (*KRAS* et *NRAS*). Divers polymorphismes génétiques touchant des gènes tels *GSTM1* ou *CYP450A1* sont associés à la cancérogenèse du cancer de la bouche.

Traitement

La chirurgie et la radiothérapie sont à la base du traitement du cancer de la bouche. Les patients présentant une

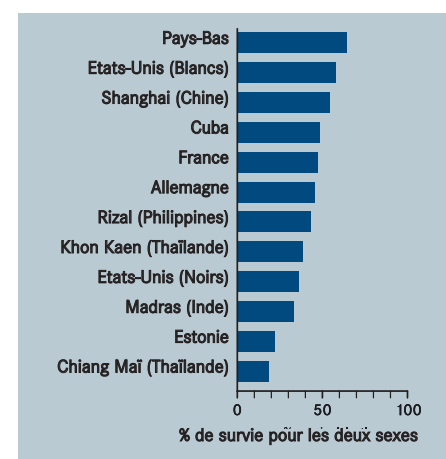


Fig. 5.95 Survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer de la cavité buccale. Les données pour les Etats-Unis incluent les cancers de la bouche et du pharynx.

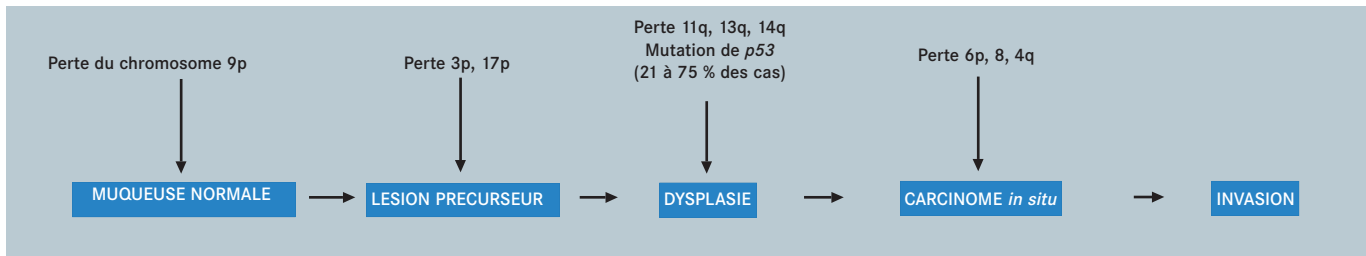


Fig. 5.96 Altérations génétiques dans le carcinome épidermoïde de la tête et du cou. C'est l'accumulation, et pas nécessairement l'ordre d'apparition, de ces modifications génétiques qui détermine la progression.

tumeur à des stades précoces ou intermédiaires sont traités dans un but curatif avec une morbidité modérée, alors que les patients présentant une tumeur plus avancée sont traités par radiothérapie et chimiothérapie. La chirurgie radicale vise à obtenir des marges chirurgicales sans tumeur tout en préservant les structures anatomiques critiques. Cependant, la reconstruction après résection, pour préserver la fonction et l'aspect esthétique, représente un défi majeur. La radiothérapie est administrée soit par des rayonnements externes émis par un appareil de télécobalthérapie soit par un accélérateur linéaire. Le traitement fondamental des métastases des ganglions lymphatiques est la dissection radicale avec ou sans radiothérapie post-opératoire. Pour les patients atteints d'un cancer du larynx, les tumeurs très précoces et le cancer *in situ* peuvent être traités par chirurgie locale, alors que les tumeurs invasives précoces peuvent être traitées par radiothérapie. Les tumeurs plus avancées peuvent être traitées principalement par chimiothérapie d'induction ou par chimioradiothérapie, la laryngectomie étant réservée comme procédure d'ultime recours. Le cancer précoce du rhino-pharynx est traité par radiothérapie intensive et les cancers plus avancés doivent être traités par une association de chimioradiothérapie et d'une chimiothérapie adjuvante. On peut aussi utiliser la radiothérapie pour stériliser un cancer microscopique résiduel après chirurgie. Chez les patients faibles présentant des tumeurs accessibles (taille inférieure à 3 cm), la brachythérapie, pendant 3 à 5 jours, peut être curative. La radiothérapie, appliquée à la tête et au cou, peut avoir des effets

secondaires gênants. Une inflammation aiguë de la peau et des muqueuses et parfois des ulcérations, ainsi qu'une surinfection par *Candida* (champignon), peuvent rendre impossible l'ingestion normale d'aliments et nécessiter l'utilisation d'une sonde gastrique. Des effets plus tardifs peuvent être une perte du goût, une production réduite de salive plus épaisse et une sécheresse buccale [14]. L'évaluation de l'hygiène bucco-dentaire et des traitements dentaires avant le début de la radiothérapie sont extrêmement importants. Il n'a pas été prouvé que la chimiothérapie entraîne une amélioration globale de la survie, bien que des associations de médicaments cytotoxiques comme le cisplatine, le méthotrexate, le 5-fluoro-uracile et la bléomycine, puissent provoquer une réduction spectaculaire de la tumeur dans 80 à 90 % des cas. Une approche combinée de chimioradiothérapie, semble améliorer la survie globale [15]. Les facteurs pronostiques les plus importants du cancer de la bouche sont l'atteinte régionale des ganglions lymphatiques, la taille de la lésion primaire, le site primitif de cancer dans la cavité buccale et l'âge. La présence d'une métastase de ganglion lymphatique est le facteur pronostique négatif le plus important pour le carcinome épidermoïde de la bouche et du pharynx. Les caractéristiques histopathologiques agressives sont une invasion importante des vaisseaux lymphatiques, une infiltration périneurale ou un grade élevé. Une surexpression de Bcl-2 est associée à une meilleure survie des patients atteints d'un cancer de la tête et du cou après radiothérapie, ainsi qu'à un meilleur contrôle local et à l'absence d'atteinte locale des ganglions lymphatiques.

Des anomalies de 11q13 sont associées à un mauvais pronostic [12]. La survie à cinq ans dans la population générale en cas de cancer de la bouche est la plupart du temps inférieure à 50 % (Fig. 5.97) [17]. Les femmes ont généralement un taux de survie supérieur à celui des hommes. La survie à cinq ans pour ce cancer s'est très peu améliorée, de même que celle pour les autres cancers de la tête et du cou, au cours des 40 dernières années [18]. Les cancers de la tête et du cou traités à un stade précoce ont un bon taux de guérison, mais plus de 60 % des patients présentent une atteinte avancée. De plus, un pourcentage important de patients atteints de carcinome épidermoïde développent ensuite une seconde tumeur primitive malgré une guérison initiale. Les patients peuvent aussi être confrontés à une forte diminution de leur qualité de vie après traitement chirurgical définitif ; malgré une amélioration de la rééducation et de la chirurgie reconstructrice, les séquelles esthétiques et fonctionnelles peuvent être importantes. La survie relative globale des patients atteints de cancer du larynx varie de 60 à 70 % en Europe et en Amérique du Nord, mais elle est moindre dans les pays en développement. Elle dépend fortement du site de cancer, qui lui-même dépend des facteurs étiologiques en cause. Dans les pays où la consommation d'alcool est élevée, le pronostic est plus réservé car on y compte plus de tumeurs de la partie supérieure du larynx, pour lesquelles la survie est moins bonne.

REFERENCES

1. IARC (1985) *Tobacco habits other than smoking; betel-quid and areca-nut chewing; and some related nitrosamines (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 37)*, Lyon, IARCPress.
2. IARC (1986) *Tobacco Smoking (IARC Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans, Vol. 38)*, Lyon, IARCPress.
3. IARC (1988) *Alcohol drinking (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic risks to Humans, Vol. 44)*, Lyon, IARCPress.
4. Merchant A, Husain SS, Hosain M, Fikree FF, Pitiphat W, Siddiqui AR, Hayder SJ, Haider SM, Ikram M, Chuang SK, Saeed SA (2000) Paan without tobacco: an independent risk factor for oral cancer. *Int J Cancer*, 86: 128-131.
5. Steinmetz KA, Potter JD (1991) Vegetables, fruit, and cancer. I. Epidemiology. *Cancer Causes Control*, 2: 325-357.
6. Gillison ML, Koch WM, Shah KV (1999) Human papillomavirus in head and neck squamous cell carcinoma: are some head and neck cancers a sexually transmitted disease? *Curr Opin Oncol*, 11: 191-199.
7. IARC (1997) *Epstein-Barr Virus and Kaposi's Sarcoma Herpesvirus / Human Herpesvirus 8 (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 70)*, Lyon, IARCPress.
8. Fernandez-Garrote L, Sankaranarayanan R, Lence anta JJ, Rodriguez-Salva A, Parkin DM (1995) An evaluation of the oral cancer control programme in Cuba. *Epidemiology*, 6: 428-431.
9. Sankaranarayanan R, Mathew B, Jacob Bj, Thomas G, Somanathan T, Pisani P, Pandey M, Ramadas K, Najeeb K, Abraham E (2000) Early findings from a community-based, cluster randomized, controlled oral cancer screening trial in Kerala, India. The Trivandrum Oral Cancer Screening Study Group. *Cancer*, 88: 664-673.
10. Schantz SP, Harrison LB, Forastiere AA (1997) Tumours of the nasal cavity and paranasal sinuses, nasopharynx, oral cavity and oropharynx. In: DeVita VTJ, Hellman S, Rosenberg SA eds, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia-New York, Lippincott-Raven, 741-799.
11. Chan AT, Teo PM, Johnson PJ (1998) Controversies in the management of locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 10: 219-225.
12. Oh Y, Mao L (1997) Biomarkers in head and neck carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 9: 247-256.
13. Schwartz JL (2000) Biomarkers and molecular epidemiology and chemoprevention of oral cancer. *Crit Rev Oral Biol Med*, 11: 92-122.
14. Norman JE de B (1998) Cancers of the head and neck. In: Morris D, Kearsley J, Williams C eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers,
15. Adelstein DJ (1998) Recent randomized trials of chemoradiation in the management of locally advanced head and neck cancer. *Curr Opin Oncol*, 10: 213-218.
16. Khuri FR, Nemunaitis J, Ganly I, Arseneau J, Tannock IF, Romel L, Gore M, Ironside J, MacDougall RH, Heise C, Randlev B, Gillenwater AM, Brusio P, Kaye SB, Hong WK, Kirn DH (2000) a controlled trial of intratumoral ONYX-015, a selectively-replicating adenovirus, in combination with cisplatin and 5-fluorouracil in patients with recurrent head and neck cancer. *Nat Med*, 6: 879-885.
17. Berrino F, Capocaccia J, Estève J, Gatta G, Hakulinen T, Micheli A, Sant M, Verdecchia A, eds (1999) *Survival of Cancer Patients in Europe: The EURO-CARE-2 Study (IARC Scientific Publications, No. 151)*, Lyon, IARCPress.
18. Clayman GL, Lippma SM, Laramore GE, Hong WK (1997) Head and neck cancer. In: Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR eds, *Cancer Medicine*, Williams and Wilkins.

SITE INTERNET

NCI Head and Neck Cancer Homepage:
<http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerbodylocation/page1>

LES LYMPHOMES

RESUME

- > Les lymphomes malins sont classés dans la catégorie maladie de Hodgkin ou dans celle des lymphomes non hodgkiniens.
- > La maladie de Hodgkin touche principalement les enfants et les sujets âgés dans les pays en développement et les adultes jeunes dans les pays plus développés ; 62 000 nouveaux cas sont diagnostiqués chaque année.
- > L'incidence des lymphomes non hodgkiniens malins augmente dans le monde ; plus de 280 000 nouveaux cas surviennent chaque année, principalement dans les pays les plus développés.
- > Le lymphome de Burkitt est un sous-type de lymphome malin à cellules B fréquent en Afrique et dans les régions endémiques pour le paludisme. Les lymphomes à cellules B peuvent aussi être provoqués par une immunodépression. Les deux sont couramment associés au virus d'Epstein-Barr.
- > Les progrès réalisés en matière de chimiothérapie ont permis d'atteindre un taux de survie à cinq ans pour la maladie de Hodgkin supérieur à 70 % ; la survie à cinq ans pour les lymphomes non hodgkiniens a augmenté, atteignant 60 à 70 %.

Définition

Le terme lymphome couvre un groupe hétérogène de néoplasies du tissu lymphoïde. Traditionnellement, on classe les lymphomes soit comme maladie de Hodgkin soit comme lymphomes non hodgkiniens, ces entités distinctes ayant des schémas différents de comportement et de réponse au traitement. Au sein de chacune des deux entités, on distingue divers sous-types.

Epidémiologie

Les lymphomes non hodgkiniens constituent un groupe très varié de néoplasmes. A l'exclusion des types qui se manifestent généralement sous forme de leucémies plutôt que sous forme d'agrégats cellulaires simples ou multiples, on compte environ 287 000 cas de lymphomes non hodgkiniens dans le monde

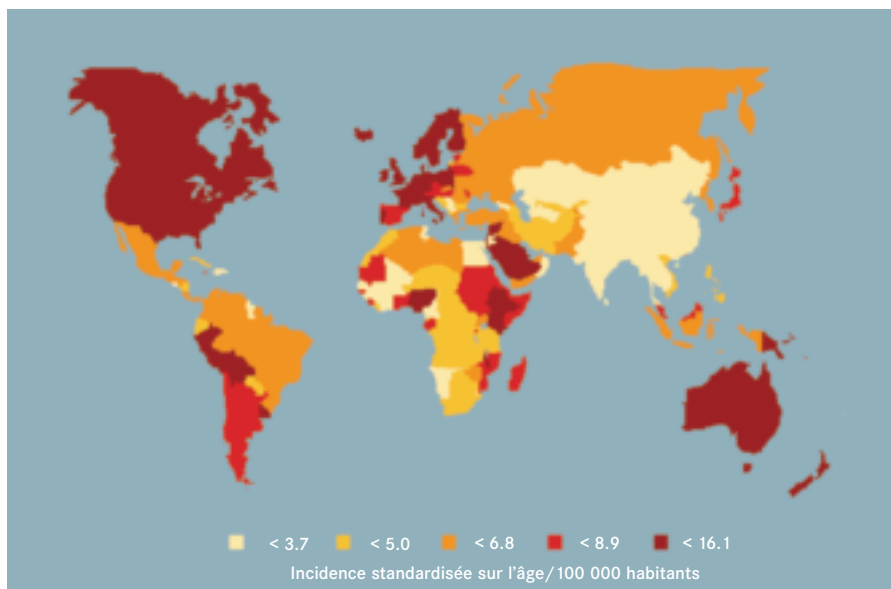


Fig. 5.97 Incidence mondiale des lymphomes non hodgkiniens chez l'homme. La maladie est surtout courante dans les pays développés, bien que certaines régions d'incidence modérée à forte soient observées dans certains pays du Moyen-Orient et dans certaines régions d'Afrique sub-saharienne.

chaque année. Le nombre d'hommes touchés est plus élevé que le nombre de femmes (17,1 cas pour 100 000 hommes contre 11,2 cas pour 100 000 femmes aux Etats-Unis) et l'incidence augmente avec l'âge. Géographiquement, c'est dans les pays développés que les lymphomes non hodgkiniens sont les plus courants (52 % du nombre total de cas dans le monde, septième cancer le plus fréquent dans les pays les plus développés), bien qu'on trouve des zones d'incidence modérée à élevée dans certains pays du Moyen-Orient (Arabie Saoudite, Israël) et dans certaines régions d'Afrique sub-saharienne (Fig. 5.97). Ceci est dû à l'incidence élevée du lymphome de Burkitt, sous-type agressif de lymphome non hodgkinien, en particulier chez l'enfant en Afrique tropicale. Les taux de lymphome de Burkitt sont aussi élevés en Papouasie-Nouvelle-Guinée. Les taux d'incidence de lymphome non hodgkinien ont augmenté de façon spectaculaire au cours des 20 dernières années, en particulier dans les pays

développés, y compris en Europe occidentale, en Amérique du Nord et en Australie (Fig. 5.99). Ceci pourrait s'expliquer en partie par un meilleur diagnostic ou par le changement des systèmes de classification. Cependant, ces considérations ensemble n'expliquent pas l'ampleur de l'augmentation. De même, le fait que le lymphome non hodgkinien soit une complication du SIDA (observée dans 5 à 10 % des cas de SIDA dans les pays en développement) n'explique pas complètement la tendance à l'augmentation. A l'inverse de l'incidence, les taux de mortalité ont globalement diminué, grâce à une amélioration du traitement.

La maladie de Hodgkin représente environ 23 % des lymphomes malins dans le monde (environ 62 000 cas par an). On observe une prédominance chez l'homme (ratio homme/femme de 1,6/1). Dans les pays en développement, la maladie de Hodgkin (principalement le sous-type à cellularité mixte) touche essentiellement l'enfant et le sujet âgé, alors que dans les



Fig. 5.98 Lymphome non hodgkinien visible dans le cou d'un patient atteint de SIDA.

pays développés, on observe un pic chez l'adulte jeune (principalement le sous-type avec sclérose nodulaire). La maladie est rare dans les populations d'Asie orientale et d'Asie du Sud-Est, quel que soit l'âge (Fig. 5.100). La distribution de la maladie de Hodgkin chez les Noirs américains est plus proche de celle observée chez les Américains de race blanche que chez les Noirs africains, ce qui semble indiquer une influence des conditions socio-économiques sans doute plus importante que l'ethnicité sur la détermination du risque. Dans les pays développés, l'incidence a chuté au cours des 20 dernières années [1]. Les taux de mortalité sont aussi en diminution, probablement grâce à l'efficacité du traitement.

Etiologie

Lymphome non hodgkinien

Les patients infectés par le VIH/SIDA (encadré : *Les tumeurs associées au VIH/SIDA*, p. 60) ou qui ont suivi un traitement immunosuppresseur (*Immuno-dépression*, p. 68) ont un risque plus élevé de développer un lymphome non hodgkinien [2]. Les infections virales, (par exemple, VIH-1, VTLH-1 et VEB), sont aussi associées au lymphome non hodgkinien. L'infection de l'estomac par *Helicobacter pylori* est associée au lymphome gastrique. Le travail agricole avec exposition possible à des pesticides (en particulier les herbicides chlorophénoxy) et une exposition professionnelle à des solvants ou à des engrais ont été impliqués, mais ces causes possibles de lymphome non hodgkinien restent à confirmer. Le risque de lymphome non hodgkinien augmente chez les sujets ayant un antécé-

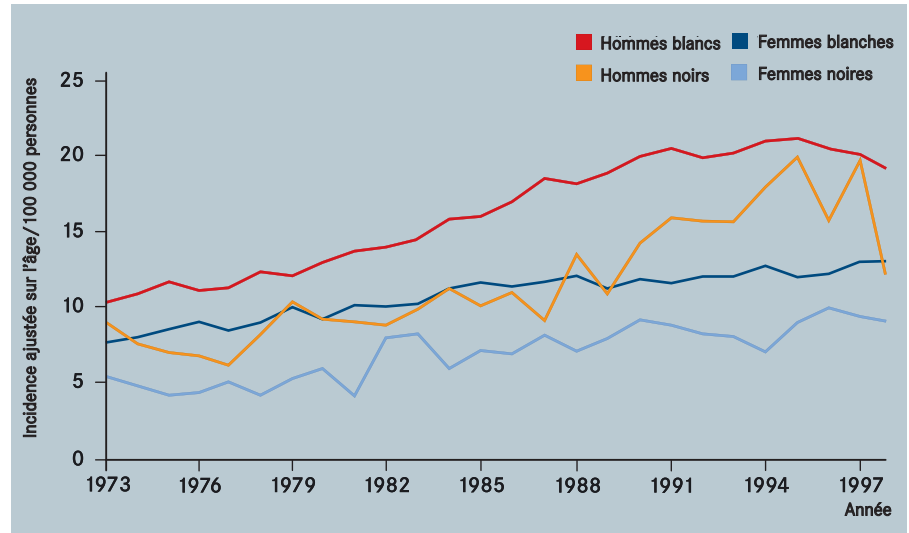


Fig. 5.99 Tendances de l'incidence des lymphomes non hodgkiniens aux Etats-Unis. Les taux sont en augmentation, comme ailleurs dans le monde.

dent familial de lymphome ou de cancer hématologique [2].

Maladie de Hodgkin

Une relation a été établie entre un sous-groupe de cas de maladie de Hodgkin, en particulier le type cellulaire mixte, et le virus d'Epstein-Barr (VEB) [2]. Dans l'ensemble, environ 45 % des cas sont peut-être attribuables à ce virus. La

présence du VEB dans des tumeurs semble être liée à l'âge et aux conditions socio-économiques. Le VEB est impliqué dans l'étiologie du lymphome de Burkitt, en particulier en Afrique tropicale où plus de 95 % des tumeurs contiennent ce virus. La proportion de tumeurs positives pour le VEB est bien moindre parmi les cas de maladie de Hodgkin sporadique survenant en Europe et en Amérique du Nord. La dis-

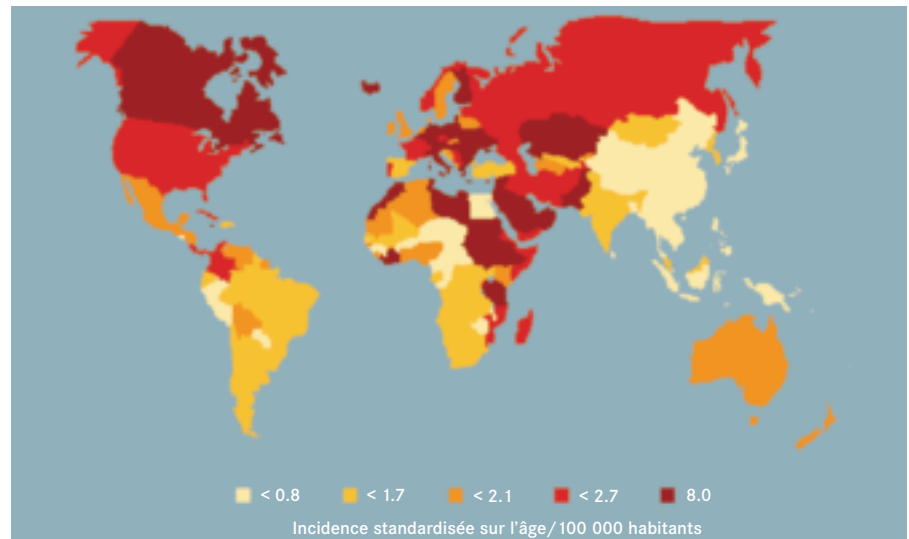


Fig. 5.100 Incidence mondiale de la maladie de Hodgkin chez l'homme. La maladie est rare dans les populations d'Asie orientale et d'Asie du Sud-Est.

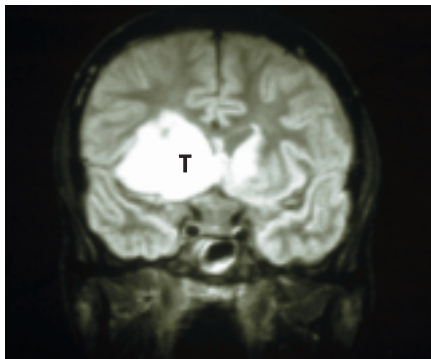


Fig. 5.101 Cliché IRM du cerveau d'un patient infecté par le VIH présentant un lymphome de grande taille (T) touchant le noyau lenticulaire.



Fig. 5.102 Lymphome non hodgkinien folliculaire.

tribution géographique singulière du lymphome de Burkitt ne peut cependant pas s'expliquer uniquement par le VEB, puisque l'infection par ce virus est ubiquiste. Des soupçons ont pesé sur le paludisme comme prédisposition au lymphome de Burkitt en présence d'une infection par le VEB. Il existe aussi une association entre l'exposition chronique au bois ou aux sous-produits du bois et un risque accru. Le risque de maladie de Hodgkin augmente aussi chez les patients infectés par le VIH.

Détection

Le symptôme le plus courant du lymphome non hodgkinien est un gonflement indolore des ganglions lymphatiques dans le cou, dans la région axillaire ou au niveau de l'aîne. Celui-ci peut être associé à ce qu'on appelle des 'symptômes B' de fièvre inexplicable, sueurs nocturnes et perte de poids. D'autres symptômes incluent fatigue, malaises, prurit ou symptômes liés à des atteintes organiques (par exemple indigestion provoquée par un

lymphome gastrique). Les atteintes extraganglionnaires sont fréquentes. Le diagnostic dépend de l'obtention d'une biopsie de tissu, habituellement par excision d'un ganglion volumineux. L'examen pathologique est crucial pour identifier le type de lymphome.

La détermination du stade nécessite souvent une numération globulaire complète, un dépistage biochimique avec tests de la fonction hépatique et de la fonction rénale, une radiographie du thorax, une TDM du cou, du thorax, de l'abdomen et du pelvis et une biopsie de moelle osseuse. Dans certains cas, une ponction lombaire est requise pour évaluer l'atteinte du système nerveux central, qui peut avoir des implications thérapeutiques importantes. La maladie de Hodgkin survient habituellement au niveau des ganglions lymphatiques (souvent ceux du cou) et ne s'étend que rarement hors des tissu lymphoïdes primaires. Le diagnostic exige une biopsie tissulaire, dans l'idéal un ganglion lymphatique complet. Un grand nombre des techniques de stadification de la maladie sont les mêmes que pour le lymphome non hodgkinien, et le système de classification d'Ann Arbor est utilisé pour fournir des informations afin de planifier le traitement et aider à l'évaluation de la réponse.

Pathologie et génétique

Les lymphomes représentent tout un éventail de maladies (Tableau 5.10). Les progrès de la biologie moléculaire, de la génétique et de l'immunologie ont permis des modifications en profondeur de la classification des néoplasmes des cellules lymphoïdes, au cours de ces 20 dernières années. Dans le système de classification révisé euro-américain, trois grandes catégories sont reconnues : maladie de Hodgkin et lymphomes non hodgkiniens à cellules B et à cellules T. Une classification OMS a été récemment publiée [3] ; auparavant, la classification IWF (International Working Formulation) était la plus largement utilisée. Les lymphomes non hodgkiniens sont dérivés des lymphocytes T ou B. Dans les pays occidentaux, les tumeurs à cellules B sont plus courantes (environ 75 % des cas), alors que les tumeurs à cellules T sont moins fréquentes mais généralement plus agressives sur le plan biologique. Les tumeurs à cellules T sont relativement plus courantes en Asie orientale. Un lymphome folliculaire est déterminé par la rétention des follicules dans un ganglion lymphatique (Fig. 5.102), alors qu'un lymphome diffus résulte de l'infiltration du ganglion avec effacement des follicules par les cellules malignes. La taille des lymphocytes malins est également importante.

A l'inverse, la maladie de Hodgkin est caractérisée par la présence de cellules

Diagnostic	% du nombre total de cas
Lymphome diffus à cellules B	30,6
Lymphome folliculaire	22,1
Lymphome MALT	7,6
Lymphomes à cellules T matures (sauf LAGC)	7,6
Leucémie lymphocytaire chronique/lymphome lymphocytaire à petites cellules	6,7
Lymphome à cellules du manteau	6,0
Lymphome médiastinal à grandes cellules B	2,4
Lymphome anaplasique à grandes cellules (LAGC)	2,4
Lymphome de Burkitt	2,5
Lymphome ganglionnaire de la zone marginale	1,8
Lymphome lymphoblastique à lymphocytes T précurseurs	1,7
Lymphome lymphoplasmocytaire	1,2
Autres types	7,4

Tableau 5.10 Fréquence des divers types de lymphomes non hodgkiniens.

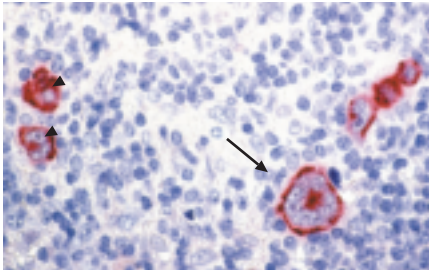


Fig. 5.103 Maladie de Hodgkin classique. Les cellules de Hodgkin (flèche) et de Reed-Sternberg (têtes de flèches) infectées par le virus d'Epstein-Barr expriment fortement la protéine membranaire latente codée par le virus (LMP1).



Fig. 5.104 Lymphome de Burkitt se présentant sous la forme d'une tumeur importante de la mâchoire chez un enfant africain.

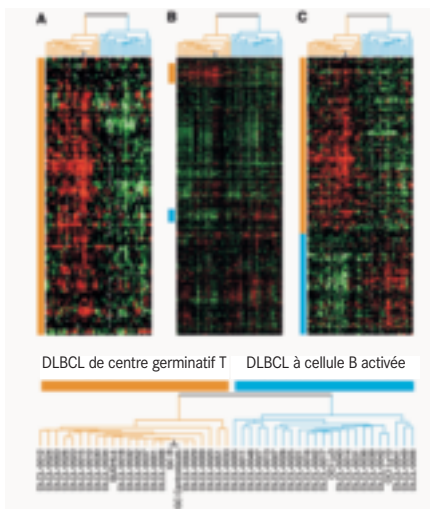


Fig. 5.105 La technologie des biopuces peut être utilisée pour identifier deux schémas majeurs d'expression génétique dans les lymphomes diffus à grandes cellules B (DLBCL). L'un présente une signature de centre germinatif de lymphocyte T, l'autre une signature de cellule B activée. L'analyse est fondée sur l'expression d'environ 12 000 gènes.

géantes multinucléées qu'on appelle "cellules de Reed-Sternberg", qui peuvent être rares dans un échantillon de biopsie particulier et dans la prolifération cellulaire voisine. La classification euro-américaine révisée des lymphomes [4] couvre aussi la maladie de Hodgkin ; quatre sous-groupes histologiques de celle-ci sont reconnus : avec sclérose nodulaire, à cellularité mixte, à prédominance lymphocytaire et à déplétion lymphocytaire.

De nombreuses anomalies cytogénétiques et moléculaires observées dans le lymphome non hodgkinien, en particulier le lymphome de Burkitt, sont dues à une translocation de l'oncogène *C-MYC* depuis le chromosome 8 soit vers la région de la chaîne lourde d'immunoglobuline sur le chromosome 14, soit vers l'un des locus de chaîne légère sur les chromosomes 2 ou 22 [5]. Les innovations technologiques, telles que les biopuces, sont en train de révolutionner le diagnostic (Fig. 5.105). Les anomalies génétiques de la maladie de Hodgkin sont moins fréquemment décrites, peut-être en raison de la pauvreté des cellules malignes dans les échantillon de biopsie.

Traitement

Le traitement des lymphomes non hodgkiniens dépend de la classification pathologique, du stade de la maladie, du comportement biologique de la maladie,

de l'âge du patient et de son état de santé général [6, 7]. En général, il est pratique de classer les entités pathologiques en lymphomes non hodgkiniens indolents (peu évolutifs), agressifs ou hautement agressifs, ce qui est parallèle à la classification IWF.

Lymphomes non hodgkiniens indolents

Environ les deux tiers des lymphomes indolents, dans les pays développés, sont des lymphomes folliculaires qui se manifestent souvent à un stade avancé chez des patients de plus de 50 ans. Cette maladie a généralement une évolution longue et on en guérit rarement (sauf dans quelques cas diagnostiqués à un stade précoce). La survie médiane est de huit à dix ans et le traitement est souvent palliatif. La radiothérapie locale est utile lorsque l'atteinte est localisée et à un stade précoce. D'autres possibilités incluent les agents alcoylants, les analogues de la purine, la chimiothérapie d'association, l'interféron, les anticorps monoclonaux et un traitement à hautes doses avec greffe de cellules souches autologues. Le lymphome lymphoplasmacytoïde est souvent associé à une paraprotéine monoclonale et, comme le lymphome lymphocytaire à petites cellules/ leucémie lymphocytaire chronique, répond souvent à un traitement par agent alcoylant. Les lymphomes des zones marginales peuvent être divisés en lymphomes

Histologie	Translocations
à petites cellules clivées, folliculaire	t(14;18)(q32;q21.3)
à petites cellules non clivées (Burkitt et non Burkitt)	t(8;14)(q24;q32) t(2;8)(p12;q24) t(8;22)(q24;q11)
à cellules centrocytaires/à cellules du manteau	t(11;14)(q13;q32)
à grandes cellules, diffus, à cellules B	t(3;14)(q27;q32) t(3;22)(q27;q11) t(2;3)(p12;q27)
lymphocytaire à petites cellules/extra-ganglionnaire (MALT)	t(11;18)(q21;q21.1)
à grandes cellules, anaplasique	t(2;5)(p23;q35)

Tableau 5.11 Quelques translocations chromosomiques fréquentes dans les lymphomes non hodgkiniens.

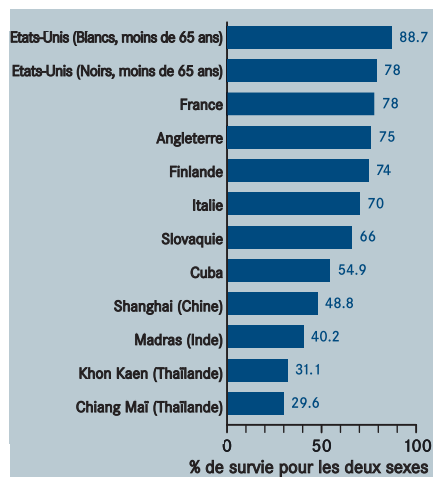


Fig. 5.106 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic de la maladie de Hodgkin.

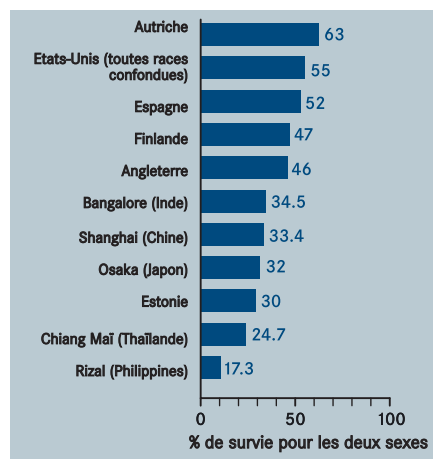


Fig. 5.107 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic d'un lymphome non hodgkinien.

touchant les sites ganglionnaires (lymphomes monocytoides à cellules B) et en lymphomes touchant des sites extra-ganglionnaires, habituellement muqueux (gastro-intestinaux, pulmonaires, glandes salivaires, etc.), dans ce cas nommés lymphomes MALT (mucosa associated lymphoid tissue). Les lymphomes gastriques MALT sont souvent associés à une infection par *H. pylori* et un traitement antibiotique adéquat entraîne souvent la disparition du lymphome, bien que cela prenne plus de six à douze mois [8]. Le lymphome splénique de la zone marginale, souvent nommé lymphome splénique à lympho-

cytes villeux, se traduit par une splénomé-galie et répond habituellement à la splénectomie.

Lymphomes non hodgkiniens agressifs

Le lymphome diffus à grandes cellules est le plus courant de ce type de lymphomes. Sur le plan biologique, ces tumeurs sont plus agressives que les lymphomes indolents, bien qu'une rémission et même une guérison puissent être obtenues avec un traitement adéquat dans une proportion importante des cas. Les facteurs liés au pronostic chez ces patients sont l'âge, le stade de l'atteinte, l'indice fonctionnel, la présence d'une atteinte extra-ganglionnaire et les concentrations de déshydrogénase lactique, qui peuvent être additionnés pour former l'indice international de pronostic (International Prognostic Index). Sur ce modèle, on peut identifier quatre groupes à risque ayant une survie à cinq ans attendue de 73 %, 51 %, 43 % et 26 % après traitement par une chimiothérapie classique à base d'anthracyclines (par exemple cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisone). Les tentatives pour améliorer l'issue par des protocoles de chimiothérapie plus agressifs, les traitements de 'seconde et troisième générations', ont remporté peu de succès. Cependant, l'introduction de l'indice international de pronostic pourrait aider à identifier les patients qui bénéficieront de stratégies plus agressives [9]. Chez les patients présentant une récurrence après un traitement classique et ayant toujours une 'maladie sensible', la chimiothérapie à haute dose avec greffe de cellules souches semble être une option de secours raisonnable.

Maladie de Hodgkin

A l'inverse du traitement des lymphomes non hodgkiniens, le traitement de la maladie de Hodgkin est généralement dicté par le stade de la maladie plutôt que par l'histologie [10, 11]. La plupart des centres utilisent la radiothérapie pour un stade précoce (IA ou IIA) bien qu'on observe une tendance à envisager la chimiothérapie limitée comme une possi-

bilité de traitement. A tous les autres stades, on emploie la chimiothérapie et l'«étalon or» MOPP (mustine, vincristine, procarbazine et prednisone) a été remplacé par l'association ABVD [adriamycine (doxorubicine), bléomycine, vinblastine et dacarbazine] qui semble être aussi efficace sans avoir les mêmes effets secondaires (en particulier du point de vue de la fécondité et du développement de cancers secondaires). Le groupe d'étude allemand de la maladie de Hodgkin a proposé un modèle diagnostique pour le stade avancé de la maladie et a identifié sept facteurs influençant l'issue. Il s'agit de l'âge, du sexe, de l'histologie, des symptômes B, du nombre de sites touchés, du volume de l'atteinte et de la vitesse de sédimentation érythrocytaire. En utilisant ces modèles, il pourrait être possible d'identifier les patients ayant un mauvais pronostic qui devront bénéficier dès le départ de traitements à haute dose plus agressifs comme le protocole Stanford V (doxorubicine, vinblastine, moutarde, bléomycine, vincristine, étoposide et prednisone) ou BEACOPP [bléomycine, étoposide, adriamycine (doxorubicine), cyclophosphamide, oncovine (vincristine), procarbazine et prednisone] dès le départ (*Oncologie médicale*, p. 289).

La survie, pour la maladie de Hodgkin comme pour les lymphomes non hodgkiniens, a nettement augmenté avec le temps, grâce au développement d'une chimiothérapie plus efficace et de la greffe de moelle osseuse. La survie à cinq ans après diagnostic d'un lymphome non hodgkinien dans les pays les plus développés est supérieure à 50 %, mais elle n'est que de 17 à 35 % dans les pays en développement (Fig. 5.107). Actuellement, la survie des patients atteints de maladie de Hodgkin est liée à l'étendue de l'atteinte au moment du diagnostic ; globalement, à cinq ans, elle est comprise entre 70 % et 90 % en Amérique du Nord et en Europe, mais elle n'est que de 30 à 55 % dans les pays en développement (Fig. 5.106).

REFERENCES

1. Cartwright RA, Gilman EA, Gurney KA (1999) Time trends in incidence of haematological malignancies and related conditions. *Br J Haematol*, 106: 281-295.
2. Baris D, Zahm SH (2000) Epidemiology of lymphomas. *Curr Opin Oncol*, 12: 383-394.
3. Jaffe ES, Lee Harris N, Stein H, Vardiman JW, eds (2001) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, Lyon, IARC Press.
4. Harris NL, Jaffe ES, Stein H, Banks PM, Chan JK, Cleary ML, Delsol G, Wolf-Peters C, Falini B, Gatter KC (1994) A revised European-American classification of lymphoid neoplasms: a proposal from the International Lymphoma Study Group. *Blood*, 84: 1361-1392.
5. Macintyre EA, Delabesse E (1999) Molecular approaches to the diagnosis and evaluation of lymphoid malignancies. *Semin Hematol*, 36: 373-389.
6. Bierman PJ, Armitage JO (1996) Non-Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Hematol*, 3: 266-272.
7. Pinkerton CR (1999) The continuing challenge of treatment for non-Hodgkin's lymphoma in children. *Br J Haematol*, 107: 220-234.
8. Zucca E, Bertoni F, Roggero E, Cavalli F (2000) The gastric marginal zone B-cell lymphoma of MALT type. *Blood*, 96: 410-419.
9. International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project (1993) A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. The International Non-Hodgkin's Lymphoma Prognostic Factors Project. *N Engl J Med*, 329: 987-994.
10. Horwitz SM, Horning SJ (2000) Advances in the treatment of Hodgkin's lymphoma. *Curr Opin Hematol*, 7: 235-240.
11. Aisenberg AC (1999) Problems in Hodgkin's disease management. *Blood*, 93: 761-779.

SITE INTERNET

NCI lymphomas home page
<http://www.cancer.gov/cancertopics/cancerbodylocation/page15>

LA LEUCEMIE

RESUME

- > La leucémie est le onzième cancer le plus courant dans le monde, avec plus de 250 000 nouveaux cas chaque année. Elle résulte d'une transformation maligne de globules blancs ou de leurs précurseurs. On identifie ses sous-types en fonction de la cellule d'origine (lymphocytaire ou myéloïde, etc.) et en fonction de l'évolution clinique (aiguë ou chronique).
- > L'étiologie de la leucémie est en grande partie inconnue, bien qu'une petite proportion des cas soit due au traitement par des anti-cancéreux ou à une exposition aux rayonnements ionisants. Les caractéristiques génétiques de nombreuses leucémies sont connues.
- > Le traitement de la leucémie aiguë a beaucoup progressé et a contribué à la définition des principes généraux de la chimiothérapie anti-cancéreuse et du traitement.
- > La survie varie beaucoup en fonction du type, les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique ayant un taux de survie à cinq ans pouvant atteindre 70 %, tandis que les patients atteints de leucémie aiguë myéloïde ont un taux de survie de 20 à 30 % seulement.

Définitions

Les leucémies désignent des proliférations néoplasiques clonales de cellules immatures, ou blastes, du système hématopoïétique. Les principaux sous-types sont identifiés en fonction des cellules touchées, soit lymphoïdes (cellules B et T) soit myéloïdes (cellules granulocytaires, érythroïdes et mégacaryocytaires), et selon le caractère aigu ou chronique de la maladie.

Epidémiologie

Les leucémies représentent 3 % environ de l'ensemble des cancers incidents dans le monde, avec à peu près 257 000 nouveaux cas chaque année. Les taux d'incidence

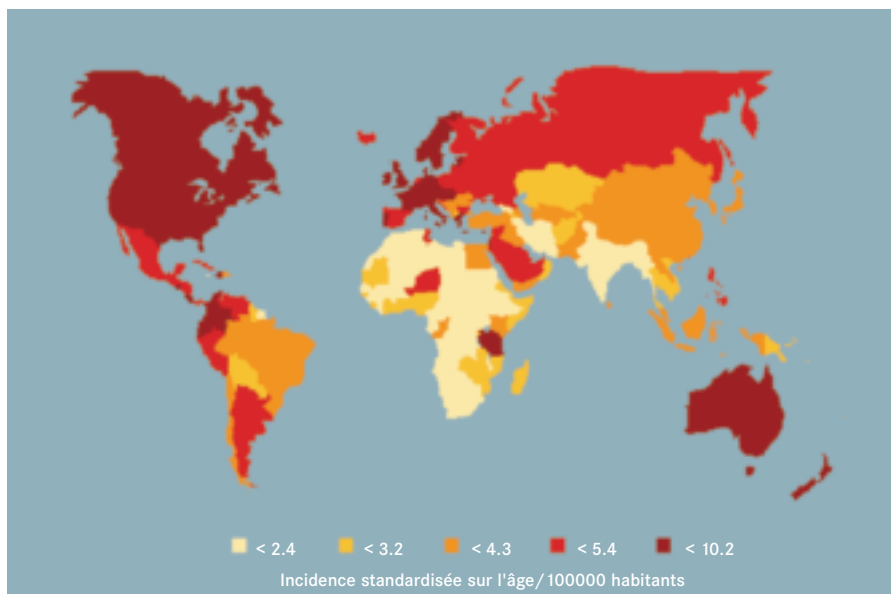


Fig. 5.108 Incidence mondiale des leucémies chez les femmes

tous types confondus vont de 1 à 12 pour 100 000 personnes. Une incidence relativement élevée est observée aux États-Unis, au Canada, en Europe occidentale, en Australie et en Nouvelle-Zélande, alors que ces taux sont généralement plus de deux fois inférieurs dans la plupart des pays d'Afrique et d'Asie (Fig. 5.108). Les tendances de l'incidence globale de la leucémie sont dans l'ensemble stables ou en faible augmentation. Cependant, une réduction substantielle des taux de décès par leucémie, en particulier chez l'enfant, est observée depuis les années 1960, grâce aux progrès du traitement et donc à l'amélioration de la survie.

On observe un pic d'incidence pour la leucémie au cours des quatre premières années de la vie, ce pic étant principalement dû à la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), qui est l'affection maligne la plus fréquente en pédiatrie, représentant près de 25 % des cas. Une fois l'enfance passée, on observe une diminution brutale des taux de leucémie avec l'âge, l'incidence la plus faible étant enregistrée entre 15 et 25 ans, après quoi on observe une

augmentation exponentielle jusqu'à l'âge de 85 ans (Fig. 5.110). La fréquence des leucémies pour 100 000 sujets à risque à l'âge de 85 ans est plus de 300 fois supérieure qu'entre 20 et 30 ans.

L'incidence globale de leucémie aiguë est de 4 cas pour 100 000 personnes, la forme habituelle de la maladie chez l'adulte étant la leucémie aiguë myéloblastique (LAM), qui représente 70 % de la totalité des cas. Les formes plus différenciées ou chroniques de leucémie sont principalement des maladies de l'âge adulte, survenant rarement en dessous de 30 ans, dont l'incidence augmente progressivement avec l'âge. La leucémie myéloïde chronique (LMC) représente 15 à 20 % des cas de leucémie, l'incidence mondiale étant de 1 à 1,5 cas pour 100 000 personnes. Pour les patients de plus de 50 ans, la leucémie lymphoïde chronique (LLC) est le type dominant de leucémie. L'ensemble des différents types de leucémie représente environ 195 000 décès dans le monde.



Fig. 5.109 Suite immédiate d'une explosion nucléaire. Une incidence accrue de leucémie et de certains autres types de cancers a été observée chez les survivants des bombardements de Hiroshima et de Nagasaki.

Etiologie

La cause de la plus grande partie des leucémies est inconnue. Plusieurs facteurs de risque sont associés à des sous-types spécifiques de leucémie, mais pas de manière exclusive. Les rayonnements ionisants (bombes atomiques, procédures médicales, [par exemple 2, 3]) et l'exposition professionnelle au benzène sont associés à la leucémie aiguë myéloïde. La leucémie (principalement myéloïde aiguë) peut toucher une petite proportion des patients cancéreux traités par chlorambucil, cyclophosphamide, melphalan, thiotépa, tréosulphane ou étoposide, ainsi que par certaines chimiothérapies associées (*Les médicaments*, p. 48). On a observé des cas de leucémie à la suite de l'induction d'une anémie aplasique par un antibiotique, chloramphénicol. Certaines pathologies, comme la trisomie 21, ont été identifiées comme facteurs de risque de la leucémie chez l'enfant, mais, généralement, les causes ne sont pas connues. Certaines études ont montré un risque de leucémie chez l'enfant lié à une exposition résidentielle à des champs électromagnétiques de très basse fréquence, mais aucun lien de causalité n'a pu être établi [4].

L'infection par le virus HTLV-1 est responsable de la leucémie à cellules T chez l'adulte, maladie principalement observée dans les pays tropicaux et au Japon, rarement aux Etats-Unis et en Europe. Chez l'animal de laboratoire, en particulier chez la souris, de nombreux rétrovirus peuvent causer une variété de leucémies, mais ces rétro-

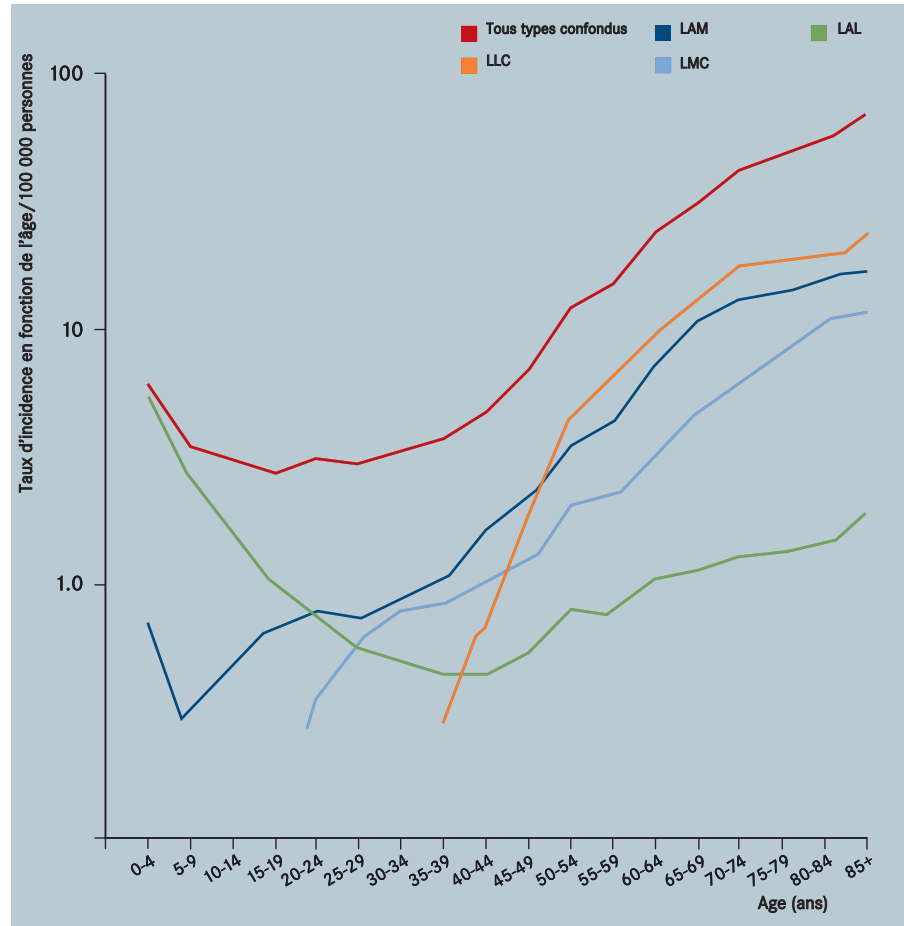


Fig. 5.110 Taux d'incidence spécifiques de l'âge aux Etats-Unis de l'ensemble des leucémies et des différents sous-types. LAM = leucémie aiguë myéloblastique, LAL = leucémie aiguë lymphoblastique, LLC = leucémie lymphoïde chronique, LMC = leucémie myéloïde chronique. Noter l'incidence élevée de LAL chez l'enfant.

virus n'ont pas été identifiés chez l'homme.

Détection

Dans le cas des leucémies myéloïdes, les principales manifestations résultent de l'inhibition de l'hématopoïèse normale. Celle-ci entraîne une anémie, responsable d'une fatigue, d'une leucopénie (raréfaction des globules blancs) à l'origine d'infections plus fréquentes, et d'une thrombocytopénie (diminution du nombre de plaquettes) entraînant un plus grand risque d'hémorragie. Les patients atteints de leucémie myélogène chronique, qui sont généralement des adultes de 30 à 50 ans, présentent une apparition lente des symptômes d'anémie, de perte de poids et de

splénomégalie massive.

Dans le cas des affections malignes lymphoïdes, le principal effet s'exerce sur les réponses immunitaires de l'hôte, avec une augmentation de la susceptibilité aux infections et, aux stades avancés, une interférence sur le fonctionnement de la moelle osseuse. Les enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (ou les adultes jeunes atteints de leucémie aiguë myéloïde) peuvent présenter une anémie, des signes d'infection et d'hémorragie, qui apparaissent très rapidement. Une hépatomégalie et une splénomégalie sont courantes. Les patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique présentent en outre des douleurs osseuses et articulaires

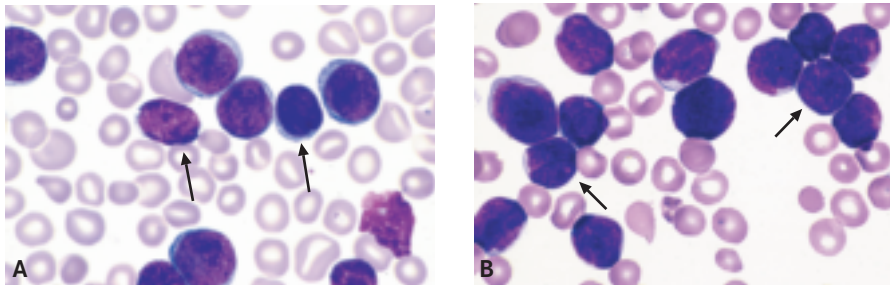


Fig. 5.111 (A) Myélogramme d'un patient atteint de leucémie aiguë lymphoblastique. (B) Leucémie lymphoblastique à précurseurs B. Ce myélogramme présente plusieurs lymphoblastes avec un ratio nucléaire cytoplasmique élevé et une chromatine nucléaire diversement condensée.

et un accroissement de volume de plusieurs ganglions lymphatiques (lymphadénopathie). La leucémie lymphocytaire chronique se manifeste par une lymphadénopathie avec ou sans splénomégalie. A mesure que la maladie progresse, l'anémie s'installe lentement. D'une manière générale, le diagnostic de leucémie peut être suspecté à partir de l'examen du sang périphérique et il est confirmé par un examen de la moelle osseuse.

Pathologie et génétique

Les leucémies sont des proliférations néoplasiques clonales de cellules hématopoïé-

tiques immatures caractérisées par une différenciation aberrante ou interrompue. Les cellules leucémiques s'accumulent dans la moelle osseuse, pour finalement remplacer la plus grande partie des cellules normales, et elles circulent dans le sang périphérique. Comme on l'a déjà noté, les leucémies sont classées en catégories selon leur évolution clinique et selon la lignée cellulaire touchée. De plus, on peut faire référence à la morphologie, au degré de différenciation, à l'immunophénotype et au caractère génétique de la population cellulaire maligne [5].

Les leucémies aiguës lymphoblastiques (Fig. 5.111 A) sont caractérisées par des lymphoblastes, le plus souvent ayant un phénotype de cellule B (environ 80% des cas chez l'enfant comme chez l'adulte). Elles se distinguent des lymphomes, qui impliquent des cellules lymphoïdes plus matures et s'installent principalement dans les ganglions lymphatiques et la rate. Les blastes précurseurs de la lignée B (Fig. 5.111B) présentent toute une gamme d'anomalies cytogénétiques. La translocation $t(9;22)$, qui entraîne une fusion de la région 'breakpoint cluster' *BCR* sur le chromosome 22 et la tyrosine kinase cytoplasmique *ABL* sur le chromosome 9, est associée à un mauvais pronostic. Les blastes de lignée B expriment des antigènes de surface comme CD10, CD19 et CD22 [6]. Les phénotypes de cellules T précurseurs, exprimant les antigènes de surface CD2, CD3, CD5 et CD7, constituent 15 à 20 % des cas de leucémie aiguë lymphoblastique.

La leucémie aiguë myéloïde (Fig. 5.113) est une expansion clonale de blastes myéloïdes dans la moelle osseuse, le sang ou d'autres tissus [5]. La maladie est hétérogène et comporte plusieurs sous-types qui peuvent être identifiés par le caryotype [7]. Environ 20 % des patients ont des anomalies cytogénétiques favorables, parmi lesquelles $t(8;21)$, $inv(16)$ et $t(15;17)$. Ces types sont distribués de manière uniforme parmi les groupes d'âge, ce qui suggère l'existence d'un agent étiologique distinct. Environ 30 % des patients (principalement les patients de plus de 50 ans, l'incidence augmentant de manière progressive avec l'âge) ont des anomalies cytogénétiques défavorables, qui incluent des délétions du bras long du chromosome 5 ou 7 ou une trisomie du chromosome 8. Environ la moitié d'entre eux ont une cytogénétique diploïde et un pronostic intermédiaire. Une partie significative du groupe ayant des caractéristiques cytogénétiques favorables et une petite partie du groupe diploïde peuvent être guéries par chimiothérapie d'association. Un sous-type, la leucémie promyélocytaire aiguë, est caractérisé par $t(15;17)$ (Fig. 5.114, 5.116). Le point de rupture ('break point') sur le chromosome 17

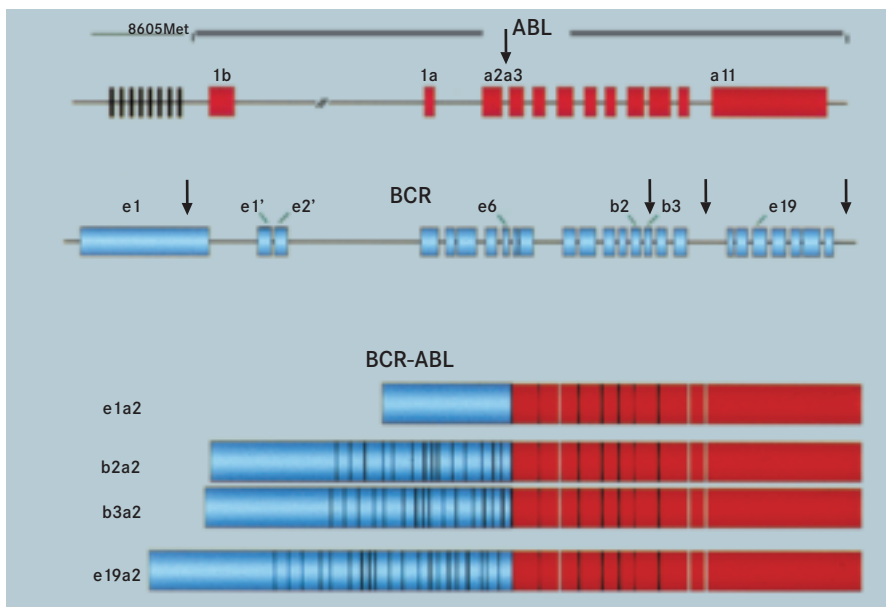


Fig. 5.112 Représentation schématique de la cassure des gènes *ABL* et *BCR* dans l'anomalie chromosomique $t(9;22)(q34;21)$ de la leucémie myéloïde chronique, qui entraîne la formation de gènes de fusion oncogènes *BCR-ABL*. Les segments d'ADN qui sont transcrits pour former la protéine (exons) sont marqués a, b et e. Les flèches désignent les points de rupture.

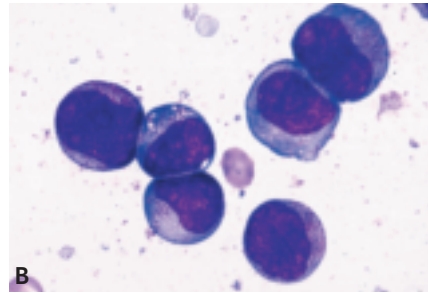
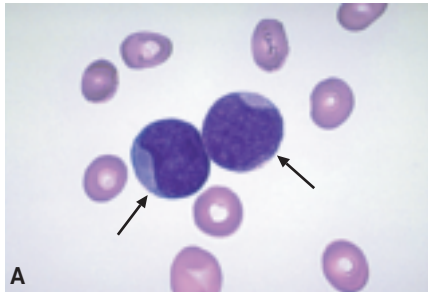


Fig. 5.113 Leucémie aiguë myéloïde ; myéloblastes agranulaires (A) et myéloblastes granulés (B).

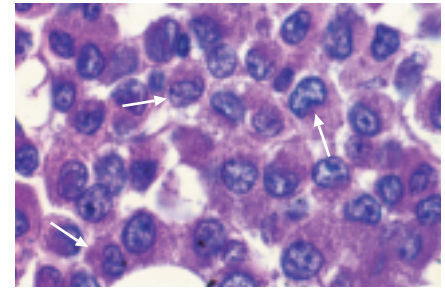


Fig. 5.114 Biopsie de moelle osseuse d'un patient atteint de leucémie aiguë promyélocytaire. Les promyélocytes anormaux présentent un cytoplasme hypergranulé abondant. Les noyaux sont généralement ronds à ovales, plusieurs noyaux étant irréguliers et invaginés.

touche le gène du récepteur de l'acide tout-*trans*-rétinoïde (*RARα*) et génère la fusion des gènes *PML-RARα* sur le chromosome 15 dérivé [8].

La leucémie myéloïde chronique (Fig. 5.117) débute à partir d'une cellule souche pluripotente anormale de la moelle osseuse [5, 9]. La maladie a une caractéristique cytogénétique, le chromosome de Philadelphie, à savoir t(9;22) (Fig. 5.115). Cette translocation déplace le proto-oncogène *C-ABL* du chromosome 9 vers la région 'breakpoint cluster' sur le chromosome 22 pour former un nouvel oncogène hybride *BCR-ABL*. Le produit de transcription de *BCR-ABL* est présent dans plus de 95 % des cas de leucémie myéloïde chronique et code pour une nouvelle tyrosine kinase

impliquée dans la pathogenèse, peut-être en perturbant l'apoptose.

La leucémie lymphocytaire chronique est désormais reconnue comme étant la même maladie que le lymphome à petites cellules, soit une néoplasie de lymphocytes B monomorphes de petite taille, ronds, dans le sang périphérique, la moelle osseuse et les ganglions lymphatiques, mélangés à des prolymphocytes et à des paraimmunoblastes, exprimant habituellement les antigènes de surface CD5 et CD23 [5]. La leucémie lymphocytaire chronique [10] est une maladie hétérogène qui peut prendre une forme indolore avec progression très limitée mais qui peut aussi, à l'autre extrême, se traduire par une insuffisance médullaire sévère, de pronostic réservé.

Traitement

Des progrès remarquables ont été faits au cours du vingtième siècle dans la compréhension et le traitement de la leucémie [11]. Notamment en ce qui concerne les leucémies de l'enfant. Avant 1960, la leucémie était la première cause de décès par affection maligne chez l'enfant de moins de 15 ans ; à l'heure actuelle, plus de 80 % des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblastique peuvent être traités par chimiothérapie [12]. La rémission est induite par des combinaisons d'agents chimiothérapeutiques (comme la vincristine, la daunorubicine, la cytarabine [cytosine arabinoside], la L-asparaginase, la 6-thioguanine et les stéroïdes) ; suivie d'un traitement de consolidation, d'entre-

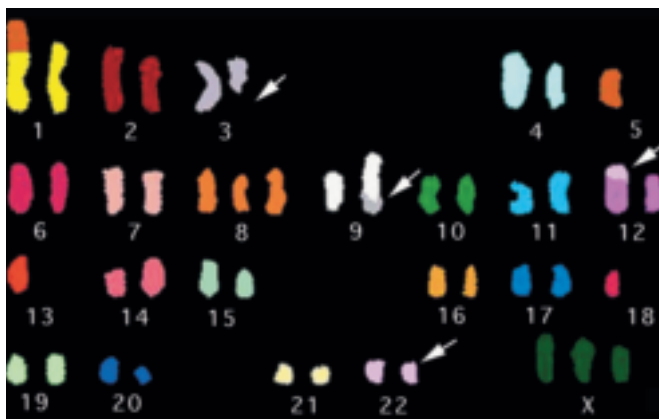


Fig. 5.115 Le caryotype spectral d'un cas de leucémie myéloïde chronique révèle un variant du chromosome de Philadelphie impliquant des translocations entre les chromosomes 3, 9, 12 et 22. Des modifications secondaires des chromosomes 1, 5, 8, 18 et X sont aussi visibles, ce qui indique un stade avancé de la maladie.

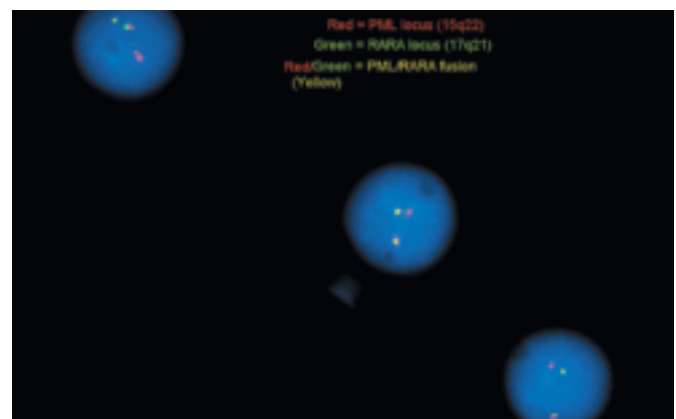


Fig. 5.116 Cellules de leucémie aiguë promyélocytaire avec une translocation t(15;17)(q22;q12). L'hybridation *in situ* en fluorescence avec des sondes pour LPM (rouge) et *RARα* (vert) démontre la présence d'une protéine de fusion LPM/*RARα* (chevauchement du rouge et du vert = signal jaune) résultant de la rupture et de la fusion de ces bandes de chromosome.

DETECTION MOLECULAIRE D'UNE ATTEINTE RESIDUELLE MINIMALE

L'identification exacte d'un nombre sous-microscopique de cellules cancéreuses résiduelles revêt une implication clinique importante pour de nombreuses maladies malignes. L'efficacité du traitement est souvent vérifiée par la disparition des cellules tumorales dans le sang ou la moelle et, alors que l'examen microscopique de la moelle est extrêmement précieux, c'est un outil relativement insensible pour la détection de cette 'atteinte résiduelle minimale'. Des efforts importants ont donc été menés pour développer des tests moléculaires sensibles et spécifiques de l'atteinte résiduelle minimale, la principale stratégie moléculaire consistant à utiliser de la réaction en chaîne catalysée par la polymérase (PCR pour Polymerase chain reaction). Depuis sa mise au point en 1985, cette technique a été largement utilisée pour amplifier (c'est-à-dire copiés à répétition) des séquences d'ADN cible jusqu'à un million de fois avec une grande spécificité grâce à l'utilisation de sondes oligonucléotidiques uniques correspondant à la séquence concernée (Saiki RK et coll., *Science*, 230: 1350-54, 1985). De nombreuses études ont rapporté l'utilisation de techniques fondées sur la PCR pour la détection d'une atteinte résiduelle minimale dans plusieurs cancers, notamment la leucémie, le lymphome, le cancer du sein, le cancer de la prostate et le mélanome. Les limites de détection en routine sont de l'ordre

d'une cellule cancéreuse sur 10 000 à 1 million de cellules normales soit un niveau de sensibilité 3 à 5 fois plus élevé que celui obtenu avec les techniques classiques. La PCR peut donc servir d'outil ultrasensible pour identifier avec exactitude de petits nombres de cellules cancéreuses dans des échantillons de patients.

L'utilité clinique potentielle de la détection d'une atteinte résiduelle minimale pour des cancers hématopoïétiques, comme pour des tumeurs solides, a été démontrée dans plusieurs études. Par exemple, il est maintenant bien établi que le niveau d'atteinte résiduelle minimale mesuré au cours des quelques premiers mois de traitement chez l'enfant, après un traitement pour une leucémie aiguë lymphoblastique, est un fort indicateur pronostique (Cave H et coll., *New Engl J Med*, 339: 591-8, 1998 ; van Dongen JJM et coll., *Lancet*, 352:1731-8, 1998). Ces études ont utilisé des remaniements spécifiques de clones de gènes du récepteur de l'antigène comme cibles d'amplification par PCR de l'ADN génomique. D'autres études, en particulier celles portant sur des tumeurs solides, se sont appuyées sur l'amplification par RT-PCR (transcriptase inverse) d'ARN messager spécifique du cancer comme indicateur de la présence d'une atteinte résiduelle. Alors que ces techniques de RT-PCR fournissent une information clinique précieuse, en particulier pour l'établissement du degré de l'atteinte, il existe aujourd'hui une variabilité énorme inter-laboratoire. Des méthodes aussi sensibles que

celles-ci peuvent être gênées par une fausse positivité de la moelle osseuse normale et d'échantillons de sang périphérique, en particulier parce qu'il est possible, par RT-PCR, de détecter l'expression de gènes spécifiques de tissu dans tout type de cellule. On a nommé ce processus transcription 'illégitime' (Chelly J et coll., *Proc Natl Acad Sci USA*, 86:2617-21, 1989) et, pour éviter ce phénomène, il peut être nécessaire d'utiliser des marqueurs multiples pour détecter une atteinte résiduelle.

La détection moléculaire d'une atteinte résiduelle minimale offre sans aucun doute un potentiel important pour faciliter le traitement des cancers. Cependant, il est également urgent de mettre au point des stratégies de traitement pouvant être utilisées en association avec ce nouvel outil. On ne sait pas à l'heure actuelle si les patients chez lesquels on détecte une atteinte résiduelle minimale pourront tirer partie d'une chimiothérapie adjuvante : plusieurs essais cliniques ont été lancés pour répondre à cette question. L'utilisation de méthodes uniformes et standardisées de détection d'une atteinte résiduelle minimale fournissant des résultats précis et reproductibles sera décisive pour leur succès. L'utilisation de marqueurs moléculaires multiples d'une atteinte résiduelle minimale et la mise au point de tests PCR "en temps réel" (par exemple Kwan E et coll., *Brit J Haem*, 109: 430-34, 2000) pourront être particulièrement utiles à cet égard.

tien et d'intensification post-rémission, afin d'éradiquer les blastes leucémiques résiduels, en vue d'une guérison. Les soins de soutien intensifs revêtent une impor-

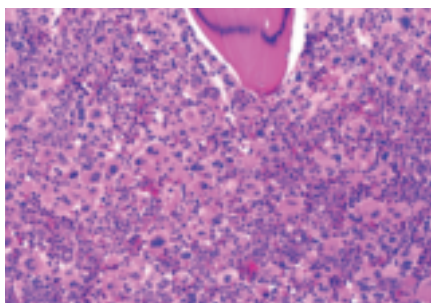


Fig. 5.117 Coupe d'une biopsie chez un patient atteint de leucémie myéloïde chronique, phase de blaste myéloïde. On voit des feuillettes de mégacaryocytes anormaux, avec des micromégacaryocytes. Les blastes sont infiltrés entre les mégacaryocytes normaux.

tance majeure au cours du traitement. Le traitement prophylactique par des injections intrathécales de méthotrexate, avec ou sans irradiation crânio-spinale, est obligatoire lors du traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique pour empêcher une atteinte possible du système nerveux central ou une récurrence touchant le SNC. L'utilisation de la radiothérapie est limitée en raison des effets secondaires possibles à long terme, en particulier à cause des effets sur la croissance de l'enfant jeune et du risque d'affections malignes secondaires. La forme adulte de leucémie aiguë lymphoblastique est aussi sensible au traitement et elle peut être guérie (moins facilement que chez l'enfant), par un traitement d'association intensif [13].

L'objectif initial du traitement de la leucémie aiguë chez l'adulte est la stabili-

sation du patient par des mesures de maintien des fonctions vitales pour pallier l'insuffisance médullaire qui entraîne l'anémie, la neutropénie et la thrombocytopénie. La plupart des patients atteints de leucémie qui décèdent au cours des trois premières semaines suivant le diagnostic décèdent d'une infection ou, plus rarement, d'une hémorragie. L'introduction de meilleurs soins de maintien des fonctions vitales et la chimiothérapie d'association ont permis des gains importants en matière de survie dans le cadre de la leucémie aiguë myéloïde. Les médicaments efficaces incluent la cytarabine, les anthracyclines, l'étoposide, le mitoxantrone, l'amsacrine, la 6-thioguanine et la 5-azacytidine. Un traitement intensif est administré jusqu'à rémission complète, avec moins de 5 % de blastes dans la moelle. Classiquement, 50 à 70 % des patients



Fig. 5.118 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic d'une leucémie.

atteignent une rémission complète. La greffe de moelle osseuse d'un donneur HLA compatible est une forme de traitement d'intensification tardive de la rémission pour les patients jeunes atteints de leucémie aiguë myéloïde. Les dérivés de l'acide rétinoïque, en particulier l'acide *tout-trans*-rétinoïque, administrés par voie orale, peuvent provoquer des rémissions

hématologiques en cas de leucémie aiguë promyélocytaire sans dépression médullaire importante, bien que ce traitement ne soit pas en lui-même curatif.

Le traitement des leucémies chroniques est essentiellement palliatif. Le principal risque couru par les patients atteints de leucémie myéloïde chronique est la transformation en phase aiguë similaire à une leucémie aiguë et nommée phase blastique de la maladie. Cette évolution est fortement maligne et réfractaire au traitement classique, et elle est associée à une faible survie. Le composé anti-tyrosine kinase "Gleevec" ou STI-571, l' α -interféron et l'arabinosylcytosine, un agent chimiothérapeutique, peuvent entraîner des rémissions cytogénétiques complètes, une prévention de la transformation blastique et une prolongation significative de la survie, une petite partie des patients étant guéris. Cependant, le développement d'une résistance au ST-571 peut entraîner une récurrence en quelques mois [14]. Sans traitement, la durée de vie en moyenne pour un sujet atteint de leucémie lymphoïde chronique est de moins de cinq ans à compter du diagnostic. Le traitement de

cette maladie reposait jusqu'à récemment sur les agents alcoylants. Depuis peu, l'antimétabolite purique fludarabine a sensiblement augmenté la fréquence et la qualité de la réponse à la chimiothérapie. Un nouvel anticorps monoclonal dirigé contre l'antigène de lymphocyte T CD52 ("CAMPATH") s'est révélé extrêmement efficace dans cette maladie. A l'heure actuelle, des combinaisons diverses d'antimétabolite, d'agents alcoylants et d'anticorps monoclonaux font l'objet d'une recherche intensive et le pronostic de la maladie a été sensiblement amélioré.

D'une manière générale, 60 à 70 % des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique et 20 à 30 % des patients atteints de leucémie aiguë myéloïde (Fig. 5.118) survivent plus de cinq ans. De 30 à 50 % des patients chez qui l'on diagnostique des leucémies chroniques survivent cinq ans. La survie est nettement plus mauvaise dans les pays en développement (généralement moins de 20 %) en raison du coût et du manque d'accès à des protocoles thérapeutiques complexes.

REFERENCES

- Freireich EJ, Lemak N (1991) *Milestones in Leukemia Research and Therapy*, Baltimore, Maryland, Johns Hopkins University Press.
- IARC (2000) *Ionizing Radiation, Part 1: X- and Gamma Radiation and Neutrons (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 75)*, Lyon, IARC Press.
- Noshchenko AG, Moysich KB, Bondar A, Zamostyan PV, Drosdova VD, Michalek AM (2001) Patterns of acute leukaemia occurrence among children in the Chernobyl region. *Int J Epidemiol*, 30: 125-129.
- IARC (2002) *Non-ionizing Radiation, Part 1: Static and Extremely Low-Frequency Electric and Magnetic Fields (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 80)*, Lyon, IARC Press.
- Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW, eds (2001) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*, Lyon, IARC Press.
- Farhi DC, Rosenthal NS (2000) Acute lymphoblastic leukemia. *Clin Lab Med*, 20: 17-28, vii.
- Estey EH (2001) Therapeutic options for acute myelogenous leukemia. *Cancer*, 92: 1059-1073.
- Alcalay M, Orleth A, Sebastiani C, Meani N, Chiaradonna F, Casciari C, Sciarpi MT, Gelmetti V, Riganelli D, Minucci S, Fagioli M, Pelicci PG (2001) Common themes in the pathogenesis of acute myeloid leukemia. *Oncogene*, 20: 5680-5694.
- Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM (1999) Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *Ann Intern Med*, 131: 207-219.
- Keating MJ, O'Brien S (2000) Conventional management of chronic lymphocytic leukemia. In: Foa R, Hoffbrand, AV eds, *Reviews in Clinical and Experimental Haematology*, 118-133.
- Brenner MK, Pinkel D (1999) Cure of leukemia. *Semin Hematol*, 36: 73-83.
- Pui C-H, Campana D, Evans WE (2001) Childhood acute lymphoblastic leukaemia - current status and future perspectives. *Lancet Oncology*, 2: 597-607.
- Kantarjian HM, O'Brien S, Smith TL, Cortes J, Giles FJ, Beran M, Pierce S, Huh Y, Andreeff M, Koller C, Ha CS, Keating MJ, Murphy S, Freireich EJ (2000) Results of treatment with hyper-CVAD, a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *J Clin Oncol*, 18: 547-561.
- McCormick F (2001) New-age drug meets resistance. *Nature*, 412: 281-282.

SITE INTERNET

NCI Leukemia Homepage:
http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/leukemia/

LE CANCER DU PANCREAS

RESUME

- > Le cancer du pancréas est le 14^{ème} cancer le plus courant dans le monde, avec environ 216 000 nouveaux cas par an. Les taux d'incidence les plus élevés sont enregistrés dans les pays les plus développés.
- > Dans les pays où la prévalence du tabagisme est élevée, plus de 40 % des cas sont liés à la consommation de tabac. Le risque familial, qui implique souvent une pancréatite héréditaire, est présent dans près de 10 % des cas.
- > Il n'existe aucun test diagnostique précoce ni aucune procédure de dépistage au sein de la population générale.
- > Des mutations des gènes *KRAS* et *p53* sont impliquées dans le développement du type le plus courant, l'adénocarcinome canalaire.
- > Les taux de survie à cinq ans sont faibles (moins de 5 %) et la grande majorité des patients atteints de cancer du pancréas meurent dans l'année qui suit le diagnostic clinique.

Définition

La plupart des tumeurs du pancréas (90 %) sont des adénocarcinomes provenant de l'épithélium canalaire du pancréas exocrine. Environ 70 % de ces tumeurs touchent la tête du pancréas. Les tumeurs endocrines du pancréas, qui sont rares, débutent dans les îlots de Langerhans.

Epidémiologie

Le cancer du pancréas est le 14^{ème} cancer le plus courant dans le monde, avec plus de 216 000 nouveaux cas chaque année. L'incidence la plus forte est observée chez les hommes noirs américains, les Maoris de Nouvelle-Zélande, les Américains d'origine coréenne et les femmes natives de Hawaï, ainsi que chez les hommes du Kazakhstan. Les taux les plus faibles s'observent chez les Indiens d'Ahmedabad et dans les populations de certains pays africains comme la Tanzanie et la Guinée ainsi qu'en Papouasie-

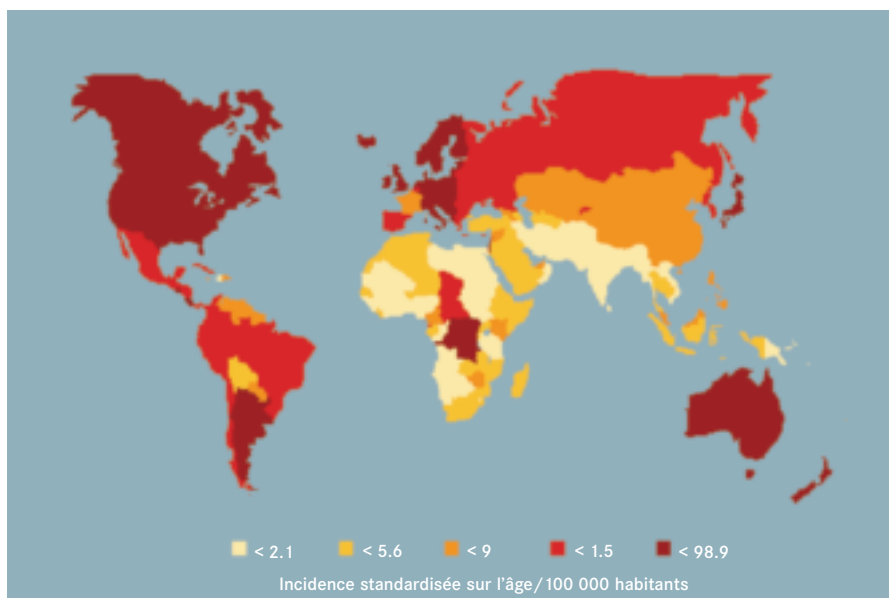


Fig. 5.119 Fardeau mondial du cancer du pancréas chez la femme. Les taux d'incidence sont généralement élevés sur le continent américain, en Europe et en Australie.

Nouvelle-Guinée et au Sri Lanka [1] (Fig. 5.119). Dans les pays développés, l'incidence a été multipliée par trois depuis les années 1920, puis s'est stabilisée vers la fin des années 1970. Le cancer du pancréas est nettement plus fréquent chez l'homme jeune que chez la femme jeune, le ratio homme/femme étant compris entre 1,25-1,75:1 [2]. Cependant, ce biais lié au sexe diminue à mesure que l'âge augmente. Le pronostic est très médiocre et le cancer du pancréas est responsable d'environ 213 000 décès par an. Aux Etats-Unis, le cancer du pancréas est désormais la 4^{ème} cause de décès par cancer chez l'homme comme chez la femme.

Etiologie

Environ 30 % des cas de cancer du pancréas sont attribuables au tabagisme. Les fumeurs développent cette maladie deux à trois fois plus souvent que les non-fumeurs. Une relation potentielle a été établie entre plusieurs facteurs alimentaires et le cancer du pancréas, y compris un régime alimentaire pau-

vre en fibres et riche en viande et en graisses, ainsi qu'un régime alimentaire riche en amines hétérocycliques présentes dans la viande et le poisson cuits. On estime que le tabagisme et le régime alimentaire expliquent en grande partie l'augmentation de l'incidence observée depuis les années 1920. On a d'abord pensé que la consommation de café constituait un facteur de risque, mais des études récentes réalisées n'ont pas établi d'association significative. Les travaux dans des mines, en ferronnerie, en scierie, dans des usines chimiques, dans des usines de coke, des fabriques de caoutchouc et dans l'industrie pétrochimique ont été diversement indiqués comme facteurs de risque, de même que l'exposition à des solvants, à la naphtylamine, à la benzidine et au biphenyle polychloré utilisés dans les transformateurs. D'autres facteurs de risque incluent la pancréatite chronique et héréditaire, le diabète (bien que l'importance de ce dernier soit plus faible lorsque les cas de déclaration précoce sont exclus) et la cirrhose. Le ratio homme/femme d'incidence du cancer du pancréas laisse entrevoir la possibilité d'un rôle des

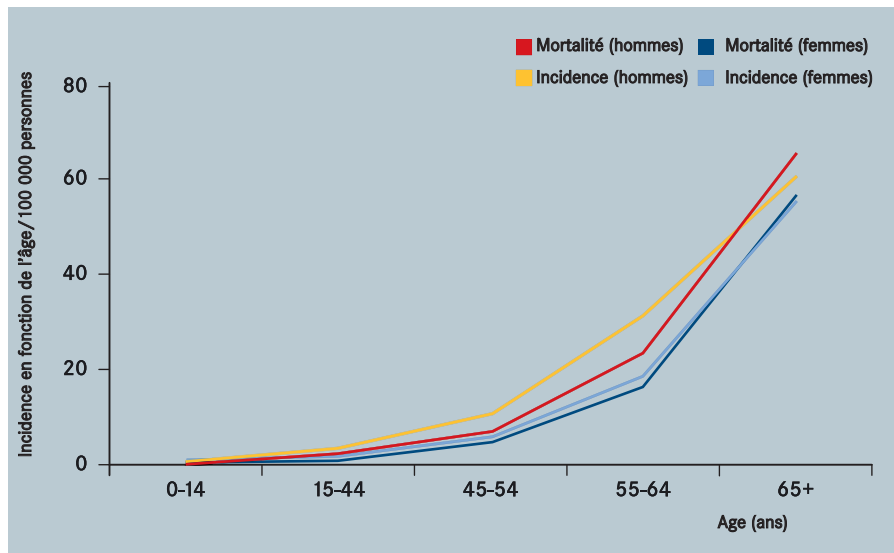


Fig. 5.120 Incidence en fonction de l'âge et mortalité par cancer du pancréas chez l'homme et la femme en Amérique du Nord. Les faibles différences entre l'incidence et la mortalité reflètent le très mauvais pronostic de cette maladie. Les hommes sont légèrement plus souvent touchés que les femmes.

hormones sexuelles dans le développement de la maladie [3].

Détection

Le diagnostic du cancer du pancréas est rarement effectué à un stade précoce et les symptômes cliniques les plus souvent reconnus sont généralement liés à une maladie avancée. Ceux-ci incluent une perte de poids inexplicable, des nausées, des diarrhées, une faiblesse, une jaunisse (due à la compression du cholédoque intra-pancréatique) et des douleurs épigastriques et rachidiennes. Un diabète se déclarant à l'âge mur en l'absence d'antécédents familiaux peut aussi indiquer la possibilité d'un cancer du pancréas. On pense qu'il serait le résultat d'un effet antagoniste de l'insuline provoquée par des facteurs produits par une tumeur (peptide amyloïde des îlots de Langerhans, glucagon et somatostatine) [4]. Si 85 % des patients présentent une atteinte systémique ou des tumeurs ne pouvant être réséquées localement, environ 25 % des patients présentent des symptômes compatibles avec une atteinte épigastrique jusqu'à six mois avant le diagnostic, et 15 % des patients consultent un médecin plus de six mois avant le diagnostic [5].

L'échographie est le système d'imagerie

diagnostique initial actuellement utilisé, bien que la visualisation du corps et de la queue du pancréas soit souvent peu satisfaisante en raison de la présence de gaz intestinal. La tomodensitométrie (TDM) permet d'obtenir des images plus nettes de la queue et du corps et elle permet de détecter des lésions de plus d'un centimètre avec précision, ainsi que des signes secondaires de cancer du pancréas, comme une dilatation du canal cholédoque et du canal pancréatique de Wirsung, une invasion des structures voisines, des atteintes secondaires du foie, une lymphadénopathie et des ascites (Fig. 5.122). La confirmation cytologique ou histologique est obtenue à partir d'échantillons prélevés au cours d'une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique ou par forage-biopsie et biopsie au trocard sous contrôle radiologique. Il est cependant souvent difficile d'obtenir des preuves histologiques de petites lésions qui pourtant présentent le meilleur potentiel pour la chirurgie curative. Les patients candidats pour la chirurgie subissent une échographie et une laparoscopie, qui permettent d'identifier les sujets présentant de petits nodules péritonéaux et hépatiques d'une taille inférieure au seuil de résolution des techniques d'imagerie actuelles.



Fig. 5.121 La consommation de cigarettes est l'un des principaux facteurs de risque du cancer du pancréas.

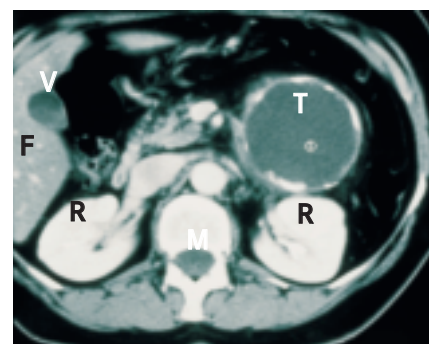


Fig. 5.122 Image de tomodensitométrie d'un néoplasme kystique mucineux du pancréas. La paroi épaisse correspond à une calcification localisée. T = tumeur, R = rein, F = foie, M = moelle épinière, V = vésicule biliaire.

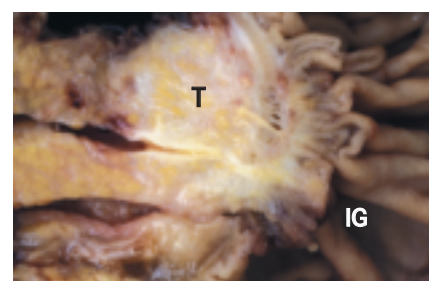


Fig. 5.123 Echantillon chirurgical d'un adénocarcinome pancréatique canalaire (T) dans la tête du pancréas. IG = intestin grêle.

Pathologie et génétique

Le premier stade de néoplasie (Fig. 5.124), une hyperplasie plane, correspond à la transformation de l'épithélium canalaire en épithélium cylindrique. On

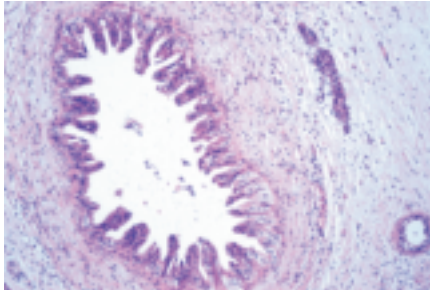


Fig. 5.124 Cholédoque présentant une néoplasie intraépithéliale de haut grade.

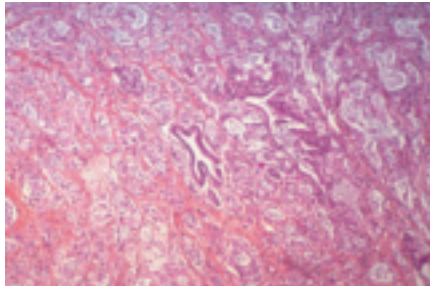


Fig. 5.125 Adénocarcinome canalaire invasif du pancréas bien différencié sécrétant du mucus.

estime que la moitié de la population âgée normale pourrait présenter une hyperplasie plane [6]. Celle-ci peut progresser vers une hyperplasie papillaire caractérisée par la présence d'une muqueuse encombrée présentant une structure repliée avec divers degrés d'anomalies cellulaires et nucléaires. Le véritable carcinome est caractérisé par l'invasion de la paroi canalaire et par une réponse desmoplastique, c'est-à-dire une réaction inflammatoire acollagénue, de sorte que la tumeur peut compter moins de 25 % de cellules cancéreuses. Les principaux types histologiques incluent l'adénome séreux micro-kystique bénin, des tumeurs ayant un comportement biologique incertain, y compris tumeur kystique mucineuse et tumeur kystique solide, ainsi que des formes malignes, comme l'adénocarcinome, le cystadénome séreux et le cystadénocarcinome mucineux.

Maladies héréditaires

Environ 10 % des cas de cancer du pancréas sont liés à un certain degré de risque familial, ce qui représente le pourcentage le plus élevé d'un risque familial pour un

Gène	Chromosome	Mécanisme d'altération	% des cancers
Oncogènes			
<i>KRAS</i>	12p	Mutation ponctuelle	> 90
<i>MYB, AKT2, AIB1</i>	6q, 19q, 20q	Amplification ¹	10-20
<i>ERBB2 (HER/2-neu)</i>	17q	Surexpression	70
Gènes suppresseurs de tumeur			
<i>p16^{INK4A}</i>	9p	Délétion homozygote Perte d'hétérozygotie et mutation intragénique	40 40
		Hyperméthylation du promoteur	15
<i>p53</i>	17p	Perte d'hétérozygotie et mutation intragénique	50-70
<i>DPC4</i>	18q	Délétion homozygote Perte d'hétérozygotie et mutation intragénique	35 20
<i>BRCA2</i>	13q	Mutation intragénique héritée et perte d'hétérozygotie	7
<i>MKK4</i>	17p	Délétion homozygote, perte d'hétérozygotie et mutation intragénique	4
<i>LKB1/STK11</i>	19p	Perte d'hétérozygotie et mutation intragénique délétion homozygote	5
<i>ALK5 et TGF β2</i>	9q, 3p	Délétion homozygote	4
Réparation de mésappariements de l'ADN			
<i>MSH2, MLH1, autres</i>	2p, 3p, autres	Inconnu	< 5

¹En cas d'amplification, il n'est généralement pas possible d'identifier sans ambiguïté l'oncogène clé en raison des nombreux gènes impliqués.

Tableau 5.12 Modifications génétiques observées dans le carcinome canalaire du pancréas.

organe donné chez l'homme [6]. Dans ce contexte, des mutations germinales ont été identifiées sur plusieurs oncogènes et suppresseurs de tumeur, y compris *BRCA2* (prédisposant au cancer du sein et du pancréas) et *p16^{INK4}* (prédisposant au mélanome et au cancer du pancréas) (Tableau 5.13). Le gène *STK11/LKB1* est muté chez les patients atteints du syndrome de Peutz-Jeghers, un groupe prédisposé au cancer du pancréas [7]. Les patients souffrant de pancréatite héréditaire souffrent de crises de pancréatite aiguë tôt au cours de leur vie et leur risque de cancer à 70 ans est de 40 %. La plupart des familles semblent posséder une ou deux mutations du gène du trypsinogène cationique (chromosome

7q35) [8] qui entraînent la production d'une protéine mutante. En conséquence, l'activité enzymatique associée n'est pas inactivée et l'on suppose que cela contribue à l'autodigestion du pancréas et à la pancréatite; le cancer peut même être une conséquence d'un environnement inflammatoire prolongé dans le pancréas. D'autres maladies liées à une susceptibilité accrue au cancer du pancréas incluent la tumeur mucineuse papillaire intracanalalaire, la polypose adénomateuse familiale, le syndrome FAMMM (familial atypical multiple mole melanoma), la mucoviscidose, le cancer du côlon héréditaire sans polypose et le syndrome de Li-Fraumeni [9].

Maladie héréditaire	Mode de transmission	Gène (emplacement chromosomique)	Risque de cancer du pancréas
Adénocarcinome pancréatique familial de déclaration précoce associé au diabète (Seattle family)	Autosomique dominante	Inconnu	Environ 30 % ; risque de cancer du pancréas multiplié par 100 ; risque élevé de diabète et de pancréatite.
Pancréatite héréditaire	Autosomique dominante	Trypsinogène cationique (7q35)	30 % ; risque de cancer du pancréas multiplié par 50
FAMMM (familial atypical multiple mole melanoma)	Autosomique dominante	p16 ^{INK4A} /CMM2 (9p21)	10 %
Cancer du sein familial	Autosomique dominante	BRCA2 (13q12-q13)	5 à 10 % ; 6174delT chez les Juifs ashkénazes, 999del5 en Islande
Ataxie-télangectasie (état hétérozygote)	Autosomique récessive	ATM, ATB, autres (11q22-q23)	Inconnu ; légèrement accru
Syndrome de Peutz-Jeghers	Autosomique dominante	STK11/LKB1 (19p)	Inconnu ; légèrement accru
Cancer du côlon héréditaire non polyposique	Autosomique dominante	MSH2 (2p), MLH1 (3p), autres	Inconnu ; légèrement accru
Cancer du pancréas familial	Peut-être autosomique dominante	Inconnu	Inconnu ; risque multiplié par 5 à 10 fois si un parent au premier degré a un cancer du pancréas.

Tableau 5.13 Maladies héréditaires prédisposant au développement d'un cancer du pancréas.

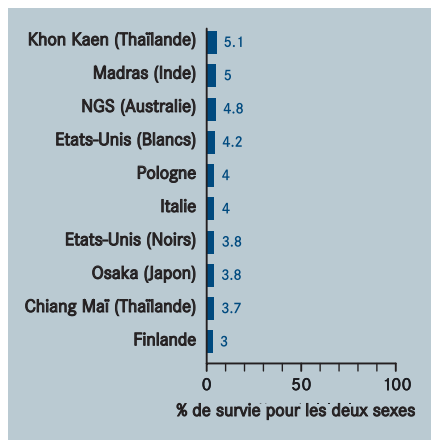


Fig. 5.126 Taux de survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer du pancréas. Moins de 5 % des patients survivent au-delà de cinq ans.

Modifications génétiques sporadiques

Des mutations de l'oncogène *KRAS*, le plus souvent au niveau du codon 12, sont présentes dans 95 % des tumeurs sporadiques du pancréas et pourraient corre-

spondre à un événement moléculaire précoce dans la cancérogenèse du cancer du pancréas ; on peut aussi les retrouver dans certaines lésions bénignes [6]. Des modifications de gènes suppresseurs de tumeurs, tels *p53*, *p16^{INK4}*, *DCC* et *DPC4/SMAD4*, ont aussi été décrites, de même que la sur-expression de certains facteurs de croissance, par exemple EGF, TGF α , TGF β 1-3, FGF et leurs récepteurs [10, 11]. La mutation du gène codant pour c-erbB2 est associée à l'adénocarcinome du pancréas de stade tardif et la mutation du gène codant pour c-erbB3 est associée à une survie post-opératoire plus courte (Tableau 5.12) [12].

Traitement

Actuellement, la chirurgie représente pour le patient la seule chance de guérison. Cependant, le traitement peut améliorer la qualité de vie en contrôlant les symptômes et les complications de cette maladie. La pancréatico-duodénectomie (procédure de Whipple) implique l'ablation de la totalité du duodénum ainsi que d'une petite partie

du jéjunum, de la tête du pancréas, une cholécystectomie et une excision du canal cholédoque et une gastrectomie distale suivie d'une reconstruction. Cependant, la morbidité reste élevée, 30 à 40 %, et les complications sont fréquentes. Dans la pancréatectomie totale, la totalité du pancréas, ainsi que le duodénum, le canal cholédoque, la vésicule biliaire, la rate et les ganglions lymphatiques proches sont réséqués. Les symptômes des tumeurs ne pouvant être réséqués peuvent aussi être soulagés par chirurgie.

Dans les pays occidentaux et au Japon, les différents systèmes de classification du stade du cancer du pancréas ont évolué, ce qui a entraîné des difficultés d'évaluation de l'efficacité de différents traitements. Afin de surmonter les barrières liées aux systèmes de classification internationaux et de permettre une acquisition universelle des données prospectives, un système de documentation international uniforme a été mis au point pour le cancer exocrine du pancréas par un groupe inter-

national de spécialistes (International Documentation System for Exocrine Pancreatic Cancer) [13].

Un traitement palliatif est requis pour la jaunisse, l'obstruction de l'évacuation gastrique et la douleur. La chimiothérapie adjuvante (5-fluoro-uracile et acide folinique), à l'inverse de la radiothérapie adjuvante, semble apporter un léger bénéfice en terme de survie. Les essais de confirmation avec des agents plus récents sont

en cours. Malgré des indications substantielles d'une dépendance hormonale du cancer du pancréas, aucune donnée n'est actuellement disponible qui confirmerait un rôle des œstrogènes, des androgènes, de la cholécystokinine ni de leurs antagonistes dans le traitement clinique du cancer du pancréas exocrine [2]. La survie est faible et la majorité des patients atteints d'un cancer du pancréas meurent dans l'année qui suit le diagnos-

tic, bien que les taux de survie à cinq ans puissent atteindre plus de 30 % en cas de lésion d'une taille inférieure à 2 cm, de ganglions lymphatiques négatifs et de marges chirurgicales nettes. Chez les hommes américains, par exemple, le taux de survie global à cinq ans est de 3,7 % ; il est de 4,4 % pour les femmes (Fig. 5.126).

REFERENCES

1. Jorgensen J, Imrie CW (1998) Pancreatic cancer. In: Morris D, Kearsley J., Williams C. eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers.
2. Andren-Sandberg A, Hoem D, Backman PL (1999) Other risk factors for pancreatic cancer: hormonal aspects. *Ann Oncol*, 10 Suppl 4: 131-135.
3. Gold EB, Goldin SB (1998) Epidemiology of and risk factors for pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am*, 7: 67-91.
4. Barkin JS, Goldstein JA (1999) Diagnostic approach to pancreatic cancer. *Gastroenterol Clin North Am*, 28: 709-22, xi.
5. DiMagno EP (1999) Pancreatic cancer: clinical presentation, pitfalls and early clues. *Ann Oncol*, 10 Suppl 4: 140-142.
6. Hilgers W, Kern SE (1999) Molecular genetic basis of pancreatic adenocarcinoma. *Genes Chromosomes Cancer*, 26: 1-12.
7. Hruban RH, Petersen GM, Goggins M, Tersmette AC, Offerhaus GJ, Falatko F, Yeo CJ, Kern SE (1999) Familial pancreatic cancer. *Ann Oncol*, 10 Suppl 4: 69-73.
8. Whitcomb DC (1999) The spectrum of complications of hereditary pancreatitis. Is this a model for future gene therapy? *Gastroenterol Clin North Am*, 28: 525-541.

9. Lowenfels AB, Maisonneuve P (1999) Pancreatic cancer: development of a unifying etiologic concept. *Ann N Y Acad Sci*, 880: 191-200.
10. Sakorafas GH, Tsiotou AG, Tsiotos GG (2000) Molecular biology of pancreatic cancer; oncogenes, tumour suppressor genes, growth factors, and their receptors from a clinical perspective. *Cancer Treat Rev*, 26: 29-52.
11. Schutte M (1999) DPC4/SMAD4 gene alterations in human cancer, and their functional implications. *Ann Oncol*, 10 Suppl 4: 56-59.
12. Klöppel G, Hruban RH, Longnecker MP, Adler G, Kern SE, Partanen TJ (2000) Ductal adenocarcinoma of the pancreas. In: Hamilton SR, Aaltonen LA eds, *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Digestive System*, Lyon, IARC Press, 221-230.
13. Birk D, Beger HG, Fortnagel G, Hermanek P (1997) International documentation system for pancreatic cancer (IDS). The future in pancreatic cancer evaluation. *Digestion*, 58: 578-579.

SITES INTERNET

- NCI Pancreatic Cancer Homepage:
http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/pancreatic/
- The Johns Hopkins Medical Institution, Pancreatic Cancer Homepage:
<http://www.path.jhu.edu/pancreas/>

LE MELANOME

RESUME

- > Environ 133 000 nouveaux cas de mélanome malin sont diagnostiqués dans le monde chaque année.
- > Le risque de développer cette tumeur cutanée fortement maligne varie nettement selon l'origine raciale (pigmentation cutanée) et la géographie (irradiation aux ultraviolets solaires) ; les taux d'incidence les plus élevés sont enregistrés parmi les populations blanches d'Australie.
- > Dans les pays nordiques, une augmentation brutale de l'incidence du mélanome a été attribuée à une exposition excessive au soleil au cours de vacances dans des pays méridionaux.
- > Le pronostic, pour les patients présentant un mélanome à un stade précoce, est très bon, alors que le mélanome métastatique est le plus souvent résistant aux traitements actuels.

Définition

Le mélanome est une prolifération maligne de mélanocytes, les cellules qui forment le pigment de la peau, site le plus fréquent de ce cancer (plus de 95 %).

Epidémiologie

On enregistre chaque année environ 133 000 nouveaux cas de mélanome dans le monde, dont presque 80 % en Amérique du Nord, en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande. L'incidence est similaire chez l'homme et chez la femme.

Le mélanome malin de la peau touche principalement les populations à peau blanche (sujets de type européen) vivant dans les pays où les rayonnements ultraviolets sont de forte intensité, mais ce cancer touche tous les groupes ethniques à un certain degré (Fig. 5.127). Lorsqu'on l'évalue en fonction de la couleur de la peau, l'incidence du mélanome chute de manière spectaculaire à mesure que la pigmentation de la peau augmente, et la maladie est très rare chez les sujets à

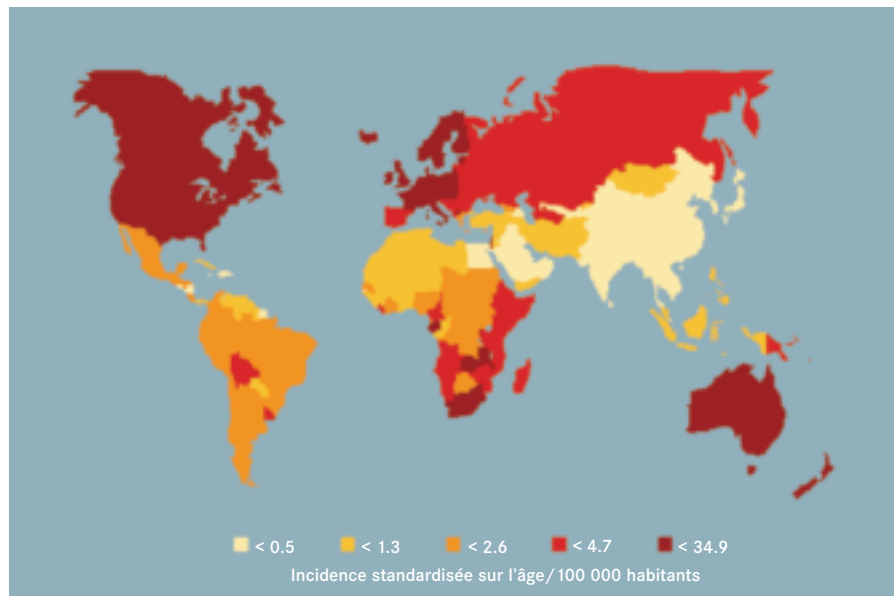


Fig. 5.127 Fardeau mondial du mélanome cutané chez la femme. Les taux d'incidence sont élevés en Amérique du Nord, en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande.

peau sombre. L'incidence la plus forte de mélanome est observée en Australie, où la population est principalement blanche, où l'on compte en moyenne six heures de fort ensoleillement par jour toute l'année et où de la vie se déroule pour l'essentiel en extérieur. Le risque de mélanome sur toute une vie en Australie est de 4 à 5 % chez l'homme et de 3 à 4 % chez la femme.

Les personnes à peau sombre ont un faible risque de mélanome. En Afrique et en Amérique du Sud, la plante du pied, dont la peau n'est pas pigmentée, est le site le plus fréquemment touché, dans un contexte de faible incidence. Les populations asiatiques ont un faible risque de mélanome malgré leur peau plus pâle ; les naevi chez les sujets asiatiques, bien que courants, sont principalement du type acro-lentigineux, type ayant un faible potentiel malin. Des augmentations marquées de l'incidence et de la mortalité sont observées pour les deux sexes dans de nombreux pays (Fig. 5.128), même lorsque les taux étaient à l'origine faibles,

comme au Japon. Dans les pays scandinaves, par exemple, cette augmentation est en moyenne de 30 % tous les cinq ans. Les taux de mortalité sont légèrement plus élevés chez l'homme que chez la femme, l'Australie et la Nouvelle-Zélande enregistrant des taux de 4,8 et 5,3 pour l'homme et de 2,5 et 3,2 pour la femme, respectivement [1].

Etiologie

On estime que 80 % des cas de mélanome débutent par des lésions provoquées par les UV [2] sur une peau sensible, c'est-à-dire une peau qui brûle facilement, une peau claire ou rougeâtre, avec beaucoup de taches de rousseur, une peau qui ne bronze pas et qui développe des naevi en réponse à une exposition précoce au soleil. La prévention du mélanome repose sur la limitation de l'exposition aux rayonnements ultraviolets, en particulier au cours des 20 premières années de la vie (*Réduction de l'exposition aux rayons ultraviolets*, p. 143).

Les rayonnements UV sont particulière-

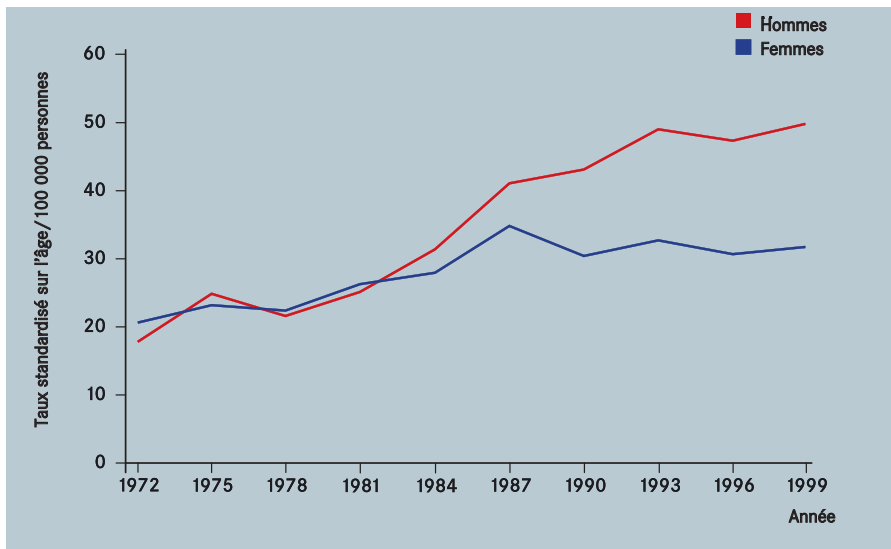


Fig. 5.128 Tendances de l'incidence du mélanome malin en Nouvelle-Galles-du-Sud, Australie. Registre central du cancer de Nouvelle-Galles-du-Sud, Australie.

ment dangereux lorsqu'ils impliquent une exposition intense sporadique et des coups de soleil. La plus grande partie des lésions causées par le soleil interviennent pendant l'enfance et à l'adolescence, ce qui fait de ces classes d'âge le groupe cible le plus important pour les programmes de prévention. Les facteurs de risque établis mais rares incluent les naevi congénitaux, l'immunosuppression et une utilisation excessive de solariums. Bien que les mélanomes puissent toucher toute partie de la peau, la majorité des mélanomes, chez l'homme, se trouvent dans le dos, alors que chez la femme, la plus grande partie touche les jambes.



Fig. 5.129 Exposition intentionnelle au soleil de vacanciers sur une plage à Nice. La majorité des cas de mélanome sont attribuables à une exposition sporadique excessive aux rayonnements ultraviolets, qui peut se manifester cliniquement par un coup de soleil.

Cette différence d'incidence de site ne s'explique pas complètement par une exposition différente aux UV.

Détection

Le mélanome est habituellement asymptomatique, mais un sujet atteint de mélanome se plaint parfois de démangeaisons intermittentes. Les douleurs, les hémorragies et les ulcérations sont rares au stade précoce du mélanome. Un mélanome provient souvent d'une lésion pigmentée préexistante de la peau (grain de beauté ou 'naevus'), mais ces tumeurs peuvent aussi se développer sur une peau sans tache. Les



Fig. 5.130 Syndrome du naevus dysplasique, prédisposant à un mélanome malin non familial. La patiente présente des naevi cutanés atypiques, d'un diamètre généralement supérieur à 5 mm, avec une pigmentation variable et des bords mal définis.

lésions de prédisposition courantes sont les naevi dysplasiques, les naevi de la zone de jonction, les naevi dermiques et le naevus bleu. Cependant, le risque de développement d'un mélanome à partir des naevi matures dermiques, de la zone de jonction et bleus, est assez faible, estimé à environ 1 sur 200 000. Les naevi congénitaux sont aussi des précurseurs connus de mélanome, mais le risque d'une modification maligne est lié spécifiquement à la taille du naevus. Les naevi d'un diamètre supérieur à 20 mm et, en particulier, les naevi congénitaux géants ont un risque élevé de dégénérescence maligne. Le naevus présentant le risque le plus élevé est le naevus dysplasique (atypique). Il s'agit de naevi ayant un diamètre supérieur à six millimètres, de pigmentation irrégulière, dont le bord est mal défini, et souvent multiples. Le syndrome du naevus dysplasique est lié à un risque particulier (syndrome FAMMM) (Fig. 5.130) : le patient peut avoir plus de 100 de ces naevi irréguliers; le risque est maximal chez les patients atteints de syndrome du naevus dysplasique ayant un parent proche atteint de mélanome.

Les caractéristiques cliniques du mélanome sont l'asymétrie (A), un bord irrégulier (B), plusieurs couleurs et assez souvent des zones de pigmentation bleues/noires (C) et un diamètre de plus de six millimètres (D). A mesure que le mélanome progresse, une partie ou la totalité de la lésion se surélève (E) (Fig. 5.131, 5.132). Ce système ABCDE constitue la base du diagnostic clinique du mélanome depuis de nombreuses années. La microscopie de surface [4] (dermoscopie, microscopie par épiluminescence) s'est développée comme aide au diagnostic clinique du mélanome. Dans cette technique, la surface de la peau est rendue translucide par l'application d'huile et un instrument à main grossissant au moins dix fois est utilisé pour examiner les détails internes de la tumeur. De nombreuses caractéristiques supplémentaires, comme la présence de pseudopodes, une extension radiale, un voile bleu/gris, des points noirs à la périphérie et plusieurs couleurs sont visibles et ont été utilisées dans des systèmes de diag-

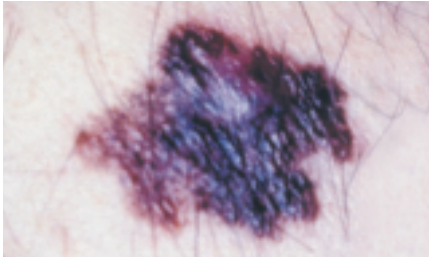


Fig. 5.131 Mélanome primitif avec bords irréguliers et plusieurs couleurs, incluant la pigmentation classique, bleue et noire.

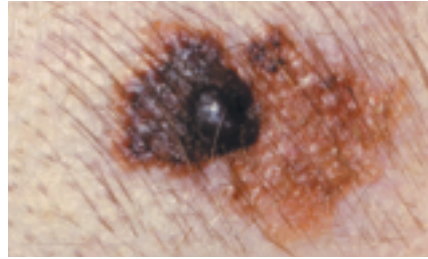


Fig. 5.132 Mélanome avec nodule surélevé.

nostic désormais aisément accessibles au clinicien s'intéressant à la dermatologie (Fig. 5.133).

Pathologie et génétique

Les mélanocytes sont principalement présents dans la peau (où surviennent plus de 95 % des cas de mélanome) mais on en trouve aussi dans les membranes muqueuses de la bouche, du nez, de l'anus et du vagin et, dans une moindre mesure, de l'intestin ; les mélanocytes sont également présents dans la conjonctive, la rétine et les méninges. Le système de classification morphologique du mélanome définit quatre types : mélanome superficiel extensif, mélanome nodulaire d'emblée, mélanome acro-lentigineux et mélanome malin sur mélanose de Dubreuilh. Cependant, cette classification a été remplacée par un système qui s'appuie sur les paramètres histopathologiques de la lésion

excisée. Le mélanome est désormais classifié essentiellement en fonction du diamètre vertical de la lésion entre la couche de cellules granuleuses de l'épiderme et la cellule de mélanome la plus profonde détectable (épaisseur de la tumeur). Depuis ces dernières années, l'ulcération s'est avérée un critère supplémentaire important de pronostic et figure désormais dans le système de classification AJCC/UICC (Tableau 5.14).

Bien qu'il soit évident que la constitution génétique de la population ayant tendance au mélanome soit très importante, peu de mélanomes peuvent être attribués à des défauts génétiques spécifiques dans ces populations. Alors que 10% des patients atteints de mélanome ont un parent au premier degré touché, moins de 3 % des mélanomes en Australie (où l'incidence de mélanome est élevée) peuvent être attribués à un défaut génétique héréditaire

[3]. Le mélanome familial est encore plus rare dans les pays où l'incidence est faible. On a établi un lien entre les mutations de perte de fonction du récepteur humain de la mélanocortine-1 (MC 1-R) et les cheveux roux, la peau claire et une moindre capacité à bronzer [5], toutes caractéristiques physiques qui affectent la susceptibilité au cancer de la peau. Environ 20 % des familles ayant une tendance au mélanome possèdent des mutations germinales du gène *CDKN2A*, qui code p16^{INK4A} [6]. Des mutations du gène codant pour *CDK4* ont été identifiées, mais elles sont extrêmement rares [7]. Les gènes identifiés comme jouant un rôle dans le cadre du mélanome sporadique incluent *CDKN2A* et *P TEN*, et les régions chromosomiques 1p, 6q, 7p et 11q pourraient aussi être impliquées [6]. Environ 20 % des mélanomes témoignent de mutations du gène *p53*. Les mélanomes nodulaires présentent une amplification de l'oncogène *MYC*. L'inactivation de p16^{INK4A} est associée à un moins bon pronostic. Des altérations de la kinase dépendante de la cycline PITSLRE ont été identifiées dans des mélanomes avancés [8]. La découverte récente d'un rôle du gène *BRAF* dans le mélanome illustre l'impact bénéfique d'une collaboration internationale à grande échelle [9].

Traitement

Le traitement du mélanome primitif est

Classification	Marges d'excision chirurgicale
Tis Mélanome <i>in situ</i> / pas d'invasion du derme	5 mm
T1 ≤ 1 mm (épaisseur)	10 mm
T2 1,1 mm – 2,0 mm	10 mm
T3 2,1 mm – 4,0 mm	Au moins 10 mm, au plus 20 mm
T4 > 4 mm	Au moins 20 mm, au plus 30 mm
Chaque niveau est classé: A – en présence d'ulcération B – en l'absence d'ulcération	Il n'y a pas de preuve qu'une marge de plus de 1 cm améliore la survie, mais elle peut faire baisser la récurrence locale.

Tableau 5.14 Classification des mélanomes (American Joint Committee on Cancer/Union internationale contre le Cancer) et marges d'excision recommandées correspondantes.

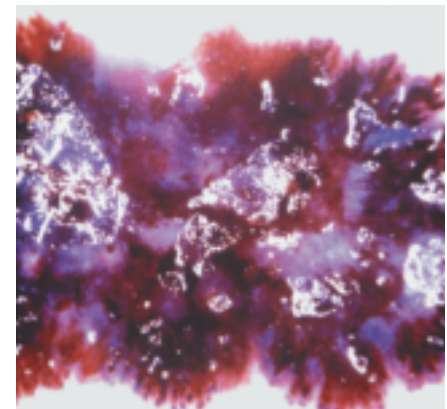


Fig. 5.133 Microscopie de surface d'un mélanome, présentant des pseudopodes, un voile bleu gris et plusieurs couleurs.

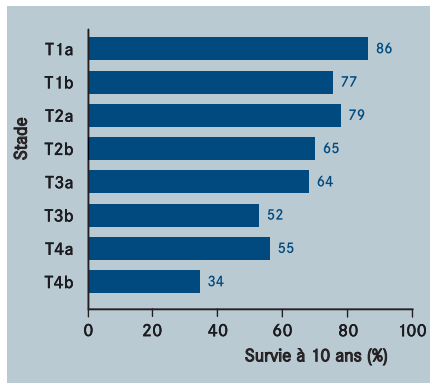


Fig. 5.134 Survie relative à dix ans pour le mélanome, selon le stade

essentiellement chirurgical et lié spécifiquement à la mesure de l'épaisseur de la tumeur. La tumeur primitive est excisée avec une marge de peau normale, l'excision étant fondée sur la mesure de l'épaisseur de la tumeur [10]. A mesure que le mélanome primitif s'épaissit (devient plus profond), le risque d'extension métastatique augmente ; les possibilités de survie sont donc spécifiquement liées à la mesure de l'épaisseur de la tumeur (Fig. 5.134).

Le mélanome crée des métastases via le système lymphatique ainsi que par la circulation systémique. Environ 50 % des mélanomes métastasent d'abord aux ganglions lymphatiques, ce qui fait du traitement des métastases des ganglions lymphatiques un élément important du traite-

ment. Une dissection électorale des ganglions lymphatiques (c'est-à-dire retrait prophylactique des ganglions lymphatiques) est actuellement rarement pratiquée dans le traitement du mélanome primaire. Le traitement standard des ganglions lymphatiques chez les patients atteints de mélanome primitif est une politique d'observation et une dissection thérapeutique des ganglions s'ils sont atteints. Cependant, la lymphadénectomie sélective [11] fait actuellement l'objet d'un essai clinique. Cette technique permet de cartographier les vaisseaux lymphatiques de la peau par lymphoscintigraphie : un traceur radioactif est injecté au niveau du site de la lésion primitive et son trajet dans la peau vers le premier ganglion lymphatique absorbant le traceur (ganglion sentinelle) est identifié. Ce ganglion lymphatique est ensuite prélevé pour examen histopathologique ; seuls les patients présentant des ganglions lymphatiques positifs sont soumis à une dissection complète des ganglions lymphatiques. Cependant, en attendant de la fin d'un essai international, le bénéfice de cette technique en termes de survie n'est pas connu.

Mélanome métastatique

Plus le nombre de ganglions touchés est élevé, plus le risque de métastases systémiques est élevé et moins bon est le pronostic. A mesure que l'épaisseur du mélanome et que le nombre de ganglions

lymphatiques touchés augmentent, le risque de métastases systémiques augmente. Le mélanome métastase largement, les poumons, le foie et le cerveau étant les sites les plus courants. Le vitiligo (maladie de la peau caractérisée par l'incapacité à former de la mélanine) est un signe pronostique favorable en cas de mélanome métastatique. A l'heure actuelle, une petite proportion seulement (moins de 5 %) des patients survivent plus de deux ans une fois que des métastases systémiques sont apparues [12]. La base du traitement des métastases systémiques est la chimiothérapie. Cependant, aucun agent unique ni association fortement efficaces n'ont été encore mis au point et le mélanome métastatique est caractérisé par une résistance aux médicaments [13]. Une régression spontanée du mélanome, résultant d'un rejet naturel provoqué par le système immunitaire, est observée dans environ 0,4 % des cas, ce qui a motivé une attention croissante pour l'immunothérapie [14] (*Oncologie médicale*, p. 289). A l'heure actuelle, cette modalité reste expérimentale, bien que des taux de réponse de 15 à 20 % aux cytokines, comme l'interféron- α et l'interleukine-2, aient été rapportés. Des essais cliniques portant sur des vaccins contenant des cellules complètes, des lysats, des cellules dendritiques ou des antigènes associés au mélanome, comme MAGE, TRP et MART, sont en cours [15].

REFERENCES

1. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.
2. IARC (1992) *Solar and Ultraviolet Radiation (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Vol. 55)*, Lyon, IARC Press.
3. Aitken JF, Duffy DL, Green A, Youl P, MacLennan R, Martin NG (1994) Heterogeneity of melanoma risk in families of melanoma patients. *Am J Epidemiol*, 140: 961-973.
4. Steiner A, Pehamberger H, Wolff K (1987) In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. II. Diagnosis of small pigmented skin lesions and early detection of malignant melanoma. *J Am Acad Dermatol*, 17: 584-591.
5. Schaffer JV, Bologna JL (2001) The melanocortin-1 receptor: red hair and beyond. *Arch Dermatol*, 137: 1477-1485.
6. Pollock PM, Trent JM (2000) The genetics of cutaneous melanoma. *Clin Lab Med*, 20: 667-690.
7. Goldstein AM, Chidambaram A, Halpern A, Holly EA, Guerry ID, Sagebiel R, Elder DE, Tucker MA (2002) Rarity of CDK4 germline mutations in familial melanoma. *Melanoma Res*, 12: 51-55.
8. Halachmi S, Gilchrist BA (2001) Update on genetic events in the pathogenesis of melanoma. *Curr Opin Oncol*, 13: 129-136.
9. Davies H, Bignell GR, Cox C, Stephens P, Edkins S et al. (2002) Mutations of the *BRAF* gene in human cancer. *Nature*, 417: 949-954.
10. National Health and Medical Research Council, ed. (1999) *Clinical Practice Guidelines. For the Management of Cutaneous Melanoma* Canberra.
11. Morton DL (2001) Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for melanoma: past, present and future. *Ann Surg Oncol*, 8: 22S-28S.
12. Coates AS (1992) Systemic chemotherapy for malignant melanoma. *World J Surg*, 16: 277-281.
13. Helmbach H, Rossmann E, Kern MA, Schadendorf D (2001) Drug-resistance in human melanoma. *Int J Cancer*, 93: 617-622.
14. Weber JS, Aparicio A (2001) Novel immunologic approaches to the management of malignant melanoma. *Curr Opin Oncol*, 13: 124-128.
15. Hersey P (2002) Advances in the non-surgical treatment of melanoma. *Expert Opin Investig Drugs*, 11: 75-85.

SITE INTERNET

The Melanoma Foundation, Australie:
<http://www.melanomafoundation.com.au/>

LE CANCER DE LA THYROÏDE

RESUME

- > Le cancer de la thyroïde est relativement rare, mais son incidence est en augmentation dans la plupart des pays développés. Environ 120 000 cas sont enregistrés chaque année.
- > En dehors des rayonnements ionisants, ses causes environnementales n'ont pas été bien caractérisées. En Europe de l'Est (Biélorus, Ukraine, Russie), plusieurs centaines d'enfants ont développé un cancer de la thyroïde après l'accident de Tchernobyl.
- > Le pronostic est habituellement bon (environ 90 % de survie à cinq ans pour certains types de tumeurs), même si des métastases des ganglions lymphatiques sont présentes.

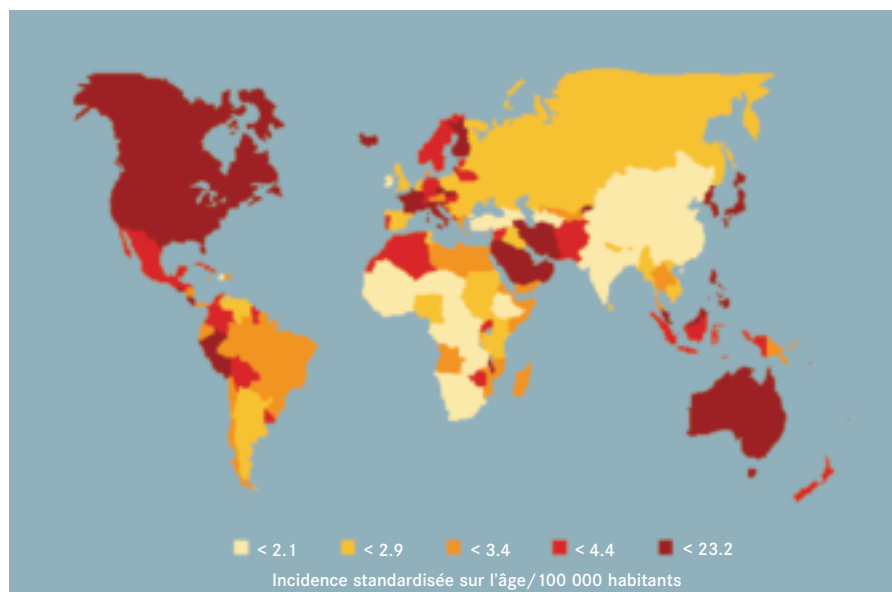


Fig. 5.135 Variations mondiales de l'incidence du cancer de la thyroïde chez la femme

Définition

La plupart des cancers de la thyroïde sont des cancers bien différenciés, principalement papillaires (80 à 85 %) et, dans une moindre mesure, folliculaires (10 à 15 %), et des carcinomes des cellules de Hürthle (3 à 5 %). Le carcinome anaplasique et le carcinome médullaire sont rares.

Epidémiologie

Le carcinome de la thyroïde est un cancer peu fréquent bien qu'il s'agisse du cancer le plus courant du système endocrinien (Fig. 5.135). D'une manière générale, le cancer de la thyroïde représente environ 1 % du nombre total de cas de cancer dans les pays développés. On comptabilise environ 122 000 nouveaux cas dans le monde chaque année.

L'incidence de cette maladie est particulièrement élevée en Islande et à Hawaï, où le taux est pratiquement deux fois supérieur à celui observé dans les pays d'Europe du Nord, du Canada et des Etats-Unis. A Hawaï, le taux d'incidence du cancer de la thyroïde dans tous les groupes ethniques est supérieur à celui du même groupe ethnique vivant dans le pays

d'origine, et il est particulièrement élevé parmi les Chinois (hommes) et les Philippins (femmes). Les tumeurs de la thyroïde sont rares chez l'enfant, moins d'un cas par million par an dans les pays les plus développés ; les taux d'incidence augmentent rapidement avec l'âge (Fig. 5.137). Au cours des trente dernières années, les taux d'incidence ont augmenté dans les pays les plus développés tandis que les taux de mortalité diminuaient lentement. En 2000, le taux de mortalité annuel pour 100 000 personnes était de 0,3 pour les hommes et de 0,6 pour les femmes [1]. Le cancer de la thyroïde entraîne quelque 26 000 décès par an.

Etiologie

Une association entre le cancer de la thyroïde et l'exposition aux rayonnements ionisants avait déjà été proposée en 1950 [2]. De nombreuses études ont documenté le risque accru de carcinome papillaire ou folliculaire de la thyroïde chez les sujets exposés aux rayons X ou aux rayons γ [3]. Le risque de cancer provoqué par les ray-

onnements est considérablement plus élevé chez les sujets exposés pendant l'enfance qu'à l'âge adulte. Avant l'accident de Tchernobyl, les études épidémiologiques semblaient indiquer que les iodes radioactifs étaient nettement moins cancérigènes que les rayons X ou γ externes. Cela n'est pas confirmé par l'étude de sujets exposés pendant l'enfance aux retombées de l'accident de Tchernobyl dans les territoires les plus



Fig. 5.136 La centrale nucléaire de Tchernobyl après l'accident de 1986. Une augmentation marquée de l'incidence du cancer de la thyroïde chez l'enfant a été observée dans les régions exposées à l'iode radioactif.

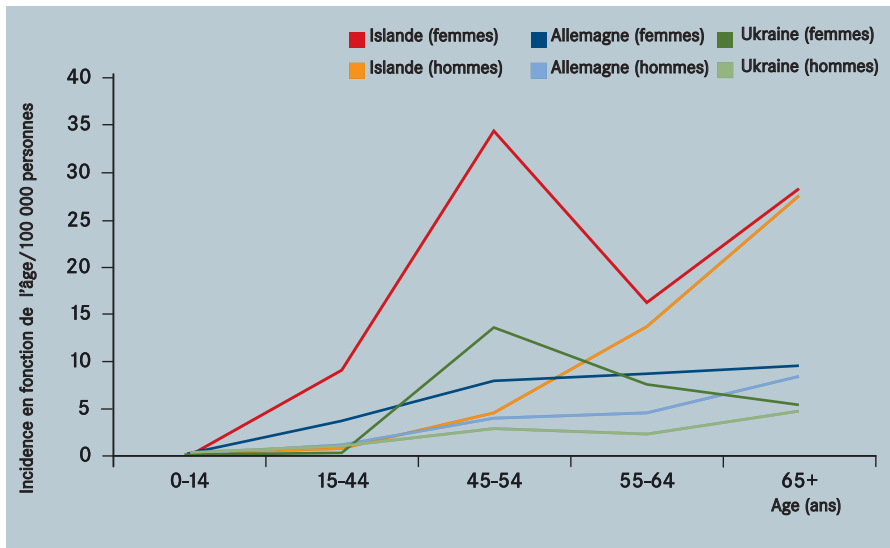


Fig. 5.137 Incidence en fonction de l'âge du cancer de la thyroïde chez l'homme et la femme en Ukraine, en Islande et en Allemagne. L'incidence est plus élevée chez la femme, avec un pic marqué.

contaminés du Bélarus, d'Ukraine et de Russie, où une augmentation spectaculaire de l'incidence du cancer de la thyroïde attribuable aux iodes radioactifs a été observée.

On estime qu'une déficience en iode est impliquée dans le développement du cancer de la thyroïde parce que les taux d'incidence de cancer de la thyroïde sont élevés dans les zones montagneuses, comme les Alpes, les Andes et l'Himalaya, où une déficience sévère en iode était ou est toujours courante [4]. Cependant, plusieurs populations à risque vivent sur des îles (comme Hawaï ou l'Islande), où l'apport en iode est généralement élevé. La relation entre l'ingestion d'iode et le risque de cancer de la thyroïde semble complexe, puisque aussi bien la déficience que l'excès peuvent inhiber la synthèse des hormones thyroïdiennes et entraîner un goitre [5]. Les deux principaux types de carcinome de la thyroïde (papillaire et folliculaire) peuvent être liés à un régime riche en iode et à un régime pauvre en iode, respectivement [6]. D'autres facteurs diététiques, incluant les légumes crucifères et goitrogènes [7], peuvent jouer un rôle dans la cancérogenèse du cancer de la thyroïde.

Le cancer de la thyroïde touche environ

trois fois plus souvent les femmes que les hommes, le maximum étant atteint autour de 45 ans. Il se peut que des facteurs hormonaux jouent un rôle dans l'étiologie. Cependant, les résultats d'études épidémiologiques sont incohérents : certaines ont révélé une association entre le nombre d'enfants et le risque de cancer de la thyroïde, d'autres non. Les données les plus récentes indiquent que les facteurs liés à la menstruation et à la reproduction sont faiblement liés au risque de cancer de la thyroïde [8]. En dehors de l'irradiation pendant l'enfance, un goitre et des nodules bénins sont les facteurs de risque les plus forts, avec un risque relatif d'environ 3 et 30, respectivement [9]. Le rôle de l'hypothyroïdie et de l'hyperthyroïdie est moins clair.

Détection

Le cancer de la thyroïde n'entraîne souvent aucun symptôme évident aux stades précoces. La grande majorité des cancers deviennent cliniquement évidents sous forme de nodules thyroïdiens. Cependant, une minorité seulement de ces nodules thyroïdiens sont malins. De nombreux nodules sont détectés chez des patients asymptomatiques lors de l'examen clinique du cou. Dans certains cas, on a un antécédent d'augmentation rapide de la

taille et/ou une douleur dans la région du nodule. Une voix rauque, une dyspnée et une dysphagie reflètent une invasion locale du nerf laryngé inférieur, de la trachée et de l'œsophage, respectivement. Un petit sous-groupe de patients présente une lymphadénopathie cervicale palpable sans tumeur primitive de la thyroïde identifiable. L'échographie de haute résolution est utile pour évaluer la taille des nodules et détecter des nodules impalpables. Les différences d'échogénicité, de vascularisation ou les tests de la fonction thyroïdienne ne permettent pas de distinguer les nodules bénins des nodules malins. La procédure diagnostique la plus importante est la biopsie par aspiration à l'aiguille fine sous contrôle échographique.

Pathologie et génétique

Les cellules thyroïdiennes folliculaires donnent naissance à des cancers bien différenciés ainsi qu'à des cancers peu différenciés ou non différenciés (anaplasiques). Les cancers différenciés sont encore classés en carcinomes papillaires et folliculaires et en d'autres types rares. Les cellules stromales et immunitaires de



Fig. 5.138 Examen physique de la thyroïde d'un enfant à risque après l'exposition radioactive suite à l'accident de Tchernobyl.

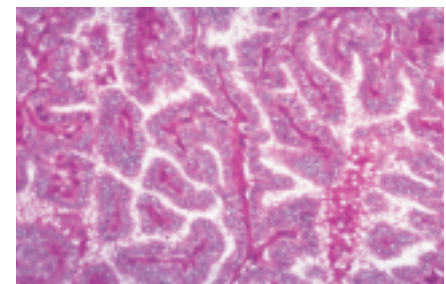


Fig. 5.139 Caractéristiques histopathologiques d'un carcinome papillaire de la thyroïde.

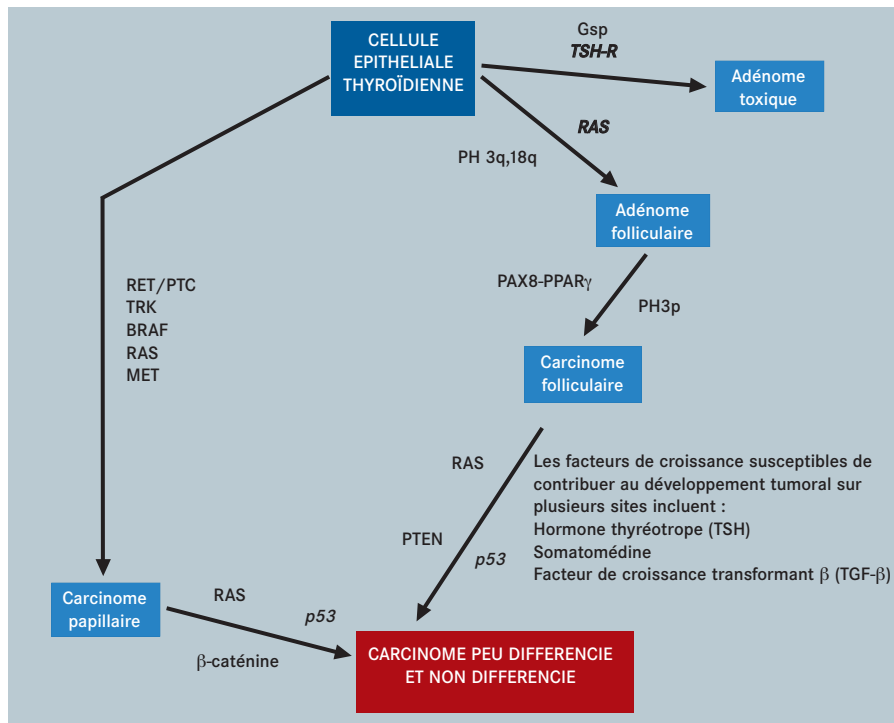


Fig. 5.140 Proposition d'un modèle génétique de formation d'une tumeur de la thyroïde. Les gènes en gras ont un rôle bien établi.

la thyroïde sont responsables du sarcome et du lymphome, respectivement. Environ 90 % des nodules thyroïdiens malins sont des cancers bien différenciés.

Les cancers papillaires et folliculaires présentent le degré le plus faible de malignité clinique. Le carcinome papillaire a tendance à envahir les espaces lymphatiques et il entraîne des lésions multifocales microscopiques dans la glande thyroïde, ainsi qu'une incidence élevée de métastases régionales des ganglions lymphatiques. Le carcinome folliculaire est unifocal et encapsulé. Il a tendance à envahir les veines et non les vaisseaux lymphatiques. Les cellules parafolliculaires thyroïdiennes (cellules C) donnent naissance à des carcinomes médullaires, qui produisent habituellement de la calcitonine.

Les carcinomes insulaires (peu différenciés) sont considérés comme ayant une différenciation intermédiaire et présentant donc un degré intermédiaire de malignité clinique. Le carcinome insulaire envahit les vaisseaux lymphatiques et les veines. Les métastases ganglionnaires

ainsi que les métastases à distance sont courantes.

Environ 33 % des tumeurs présentant des caractéristiques oncocytaires (cellule de Hürthle) présentent des signes histologiques de malignité (par exemple caractéristiques nucléaires typiques d'un carcinome papillaire) ou une croissance invasive. Les autres se comportent comme des adénomes et on peut leur opposer un traitement conservateur.

Il existe des preuves d'un risque familial pour un petit pourcentage de carcinomes papillaires et folliculaires de la thyroïde, par exemple, l'association du syndrome de Gardner (polypose adénomateuse familiale) et de la maladie de Cowden (goitre familial et hamartomes cutanés) avec un carcinome différencié de la thyroïde. Environ 25 à 35 % de tous les carcinomes médullaires de la thyroïde sont identifiés comme un composant de l'un des syndromes cliniques suivants : néoplasie endocrinienne multiple de type 2A (NEM2A) associée au carcinome médullaire de la thyroïde, phéochromocytome et

hyperparathyroïdie, néoplasie endocrinienne multiple type 2B (NEM2B) associée à un carcinome médullaire de la thyroïde, phéochromocytome, neuromes muqueux et caractéristiques marfanoides ; carcinome médullaire familial de la thyroïde.

Les gènes impliqués dans la pathogenèse du carcinome de la thyroïde forment généralement un sous-groupe de facteurs régulateurs de la croissance et de la différenciation cellulaires importants qui peuvent être divisés en facteurs membranaires et nucléaires. Deux mécanismes différents sont impliqués dans la genèse des carcinomes papillaires et médullaires de la thyroïde. Suite à des remaniements intrachromosomiques, le proto-oncogène *RET* s'attache au promoteur de l'un des trois gènes exprimés de manière constitutive dans la cellule folliculaire, ce qui aboutit à l'oncogène du carcinome papillaire de la thyroïde (*RET/PTC1, 2 et 3*). Des mutations ponctuelles de la lignée germinale du proto-oncogène *RET*, qui est normalement exprimé dans la cellule parafolliculaire de la thyroïde, sont observées chez plus de 95 % des individus atteints de carcinome médullaire héréditaire de la thyroïde (codons 609, 611, 618, 620 ou 634). La mutation du codon 634 est la plus couramment observée et on la retrouve chez environ 80 % des patients atteints de carcinome médullaire héréditaire de la thyroïde. Une mutation

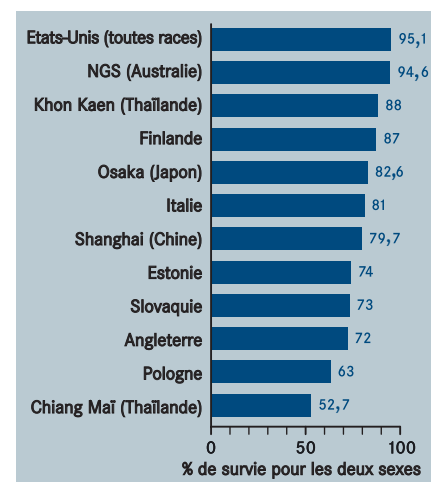


Fig. 5.141 Survie relative à cinq ans après le diagnostic d'un cancer de la thyroïde.

ponctuelle de la lignée germinale de la partie tyrosine-kinase du récepteur RET (codon 918) a été identifiée chez 95 % des sujets atteints de MEN2B [10].

Traitement

Les patients atteints de lésions malignes diagnostiquées grâce à une biopsie par aspiration à l'aiguille fine, ainsi que les patients ayant des résultats suspects après aspiration, lorsqu'ils présentent d'autres facteurs de risque (par exemple exposition antérieure à des rayonnements ou symptômes locaux) doivent subir une résection chirurgicale. Il est recommandé de pratiquer une thyroïdectomie totale vers l'âge de six ans chez les enfants porteurs du gène *MEN2A* et peu après la naissance pour les enfants porteurs de la mutation *MEN2B* [11]. Les nodules bénins

peuvent être surveillés par échographie. Les procédures chirurgicales acceptables incluent la lobectomie, la thyroïdectomie subtotale, la thyroïdectomie presque totale et la thyroïdectomie totale. Le curetage ganglionnaire cervical élargi modifié est indiqué en cas de métastases des ganglions lymphatiques. Tous les patients ayant subi une thyroïdectomie totale ou presque totale pour carcinome papillaire ou folliculaire de plus de 1,5 cm doivent être considérés comme des candidats pour un traitement à l'iode radioactif [12]. A la différence de ce qu'on observe avec d'autres néoplasies solides, la présence de métastases régionales des ganglions lymphatiques avec un cancer de la thyroïde bien différencié est fortement corrélée à une survie globale. Des facteurs indépendants de prédiction du pronostic incluent

l'âge du patient, son sexe, la taille de la tumeur, le degré et le type histologique, l'invasion, la multicentricité et la présence de métastases systémiques. Les taux de survie relative à cinq ans pour ce type de cancer varient beaucoup selon leur type histologique, allant de 98 % pour le carcinome papillaire et de 92 % pour le carcinome folliculaire à 11 % pour le carcinome anaplasique [13]. Les taux mondiaux de survie à cinq ans varient significativement selon la géographie (Fig. 5.141).

REFERENCES

1. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P, eds (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.
2. Duffy BJ, Fitzgerald PJ (1950) Thyroid cancer in childhood and adolescence. Report of twenty-eight cases. *J Clin Endocrinol Metab*, 10: 1296-1308.
3. Shore RE (1992) Issues and epidemiological evidence regarding radiation-induced thyroid cancer. *Radiat Res*, 131: 98-111.
4. Franceschi S, Boyle P, Maisonneuve P, La Vecchia C, Burt AD, Kerr DJ, MacFarlane GJ (1993) The epidemiology of thyroid carcinoma. *Crit Rev Oncog*, 4: 25-52.
5. Braverman LE (1990) Iodine induced thyroid disease. *Acta Med Austriaca*, 17 Suppl 1: 29-33.
6. Williams ED, Doniach I, Bjarnason O, Michie W (1977) Thyroid cancer in an iodide rich area: a histopathological study. *Cancer*, 39: 215-222.
7. Franceschi S, Talamini R, Fassina A, Bidoli E (1990) Diet and epithelial cancer of the thyroid gland. *Tumori*, 76: 331-338.
8. Negri E, Dal Maso L, Ron E, La Vecchia C, Mark SD, Preston-Martin S, McTiernan A, Kolonel L, Yoshimoto Y, Jin F, Wingren G, Rosaria GM, Hardell L, Glatte E, Lund E, Levi F, Linos D, Braga C, Franceschi S (1999) A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. II. Menstrual and reproductive factors. *Cancer Causes Control*, 10: 143-155.

9. Franceschi S, Preston-Martin S, Dal Maso L, Negri E, La Vecchia C, Mack WJ, McTiernan A, Kolonel L, Mark SD, Mabuchi K, Jin F, Wingren G, Galanti R, Hallquist A, Glatte E, Lund E, Levi F, Linos D, Ron E (1999) A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer. IV. Benign thyroid diseases. *Cancer Causes Control*, 10: 583-595.
10. Hofstra RM, Landsvater RM, Ceccherini I, Stulp RP, Stelwagen T, Luo Y, Pasini B, Hoppener JW, van Amstel HK, Romeo G (1994) A mutation in the RET proto-oncogene associated with multiple endocrine neoplasia type 2B and sporadic medullary thyroid carcinoma. *Nature*, 367: 375-376.
11. Gagel RF, Goepfert H, Callender DL (1996) Changing concepts in the pathogenesis and management of thyroid carcinoma. *CA Cancer J Clin*, 46: 261-283.
12. Fraker DL, Skarulis M, Livolsi V (1997) Thyroid tumors. In: DeVita VTJ, Hellman S, Rosenberg SA eds, *Cancer Principles and Practice of Oncology*, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1629-1652.
13. Gilliland FD, Hunt WC, Morris DM, Key CR (1997) Prognostic factors for thyroid carcinoma. A population-based study of 15,698 cases from the Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) program 1973-1991. *Cancer*, 79: 564-573.

SITE INTERNET

The British Thyroid Association:
<http://www.british-thyroid-association.org/>
The European Thyroid Association:
<http://www.eurothyroid.com/>

LE CANCER DU REIN

RESUME

- > Le cancer du rein est le 15ème cancer le plus courant dans le monde et il est surtout prévalent dans les pays développés. Près de 190 000 cas sont diagnostiqués chaque année dans le monde et les hommes sont généralement plus souvent touchés que les femmes.
- > Le tabagisme est une cause établie de cancer. Une surcharge pondérale (obésité) a aussi été identifiée comme facteur de risque, en particulier chez la femme.
- > Le pronostic est réservé lorsque ce cancer est diagnostiqué à un stade avancé. Les progrès récents de l'imagerie permettent la détection précoce de tumeurs asymptomatiques. Le taux de survie à cinq ans est d'environ 50 %.

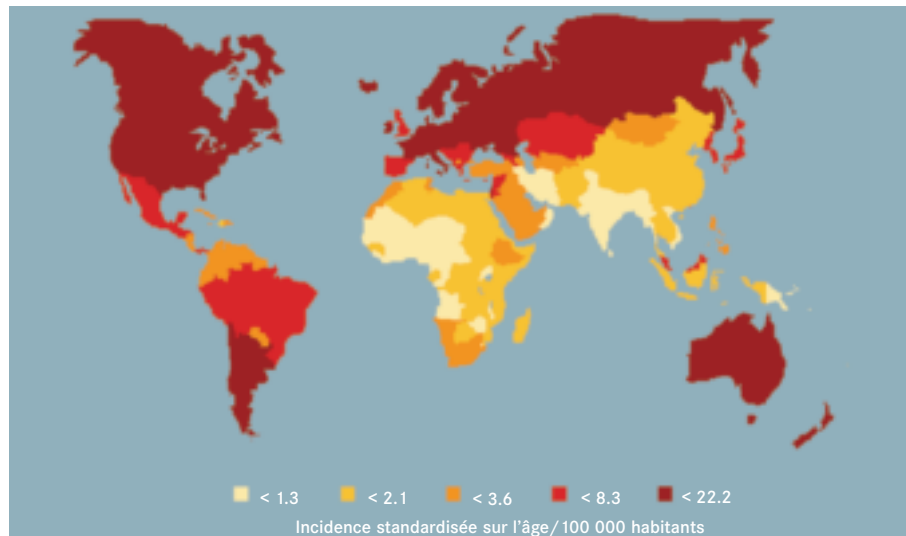


Fig. 5.142 Fardeau mondial du cancer du rein chez l'homme, montrant une incidence généralement plus élevée dans les pays les plus développés

Définition

Chez l'adulte, 85 à 90 % des cas de cancer du rein sont des carcinomes à cellules rénales, qui représentent un groupe très hétérogène de tumeurs (principalement des adénocarcinomes) provenant de cellules du tube contourné proximal. Le carcinome de type transitionnel est un type de tumeur moins fréquent provenant des cellules épithéliales de transition du bassinot du rein, de l'urètre et de l'uretère. La tumeur de Wilms (néphroblastome) est une atteinte maligne embryonnaire qui touche 1 enfant sur 10 000.

Epidémiologie

L'incidence du cancer du rein est considérablement plus élevée dans les pays développés que dans les pays moins développés (Fig. 5.142) et elle semble augmenter depuis une dizaine d'années [1,2]. Plus de 189 000 nouveaux cas sont diagnostiqués dans le monde chaque année. En Europe occidentale, par exemple, le cancer du rein est le sixième cancer le plus fréquent, l'incidence étant particulièrement élevée dans le Bas-Rhin en France [3]. L'incidence est

aussi exceptionnellement élevée en République tchèque et dans les populations scandinaves. Le cancer du rein est relativement moins courant dans les populations d'Asie et d'Afrique, bien que le carcinome à cellules rénales semble augmenter chez les hommes noirs américains [4]. Les hommes sont plus touchés que les femmes par le cancer du rein, le rapport homme/femme étant de 1,6-2,0/1 [5]. La plupart des cas surviennent entre 50 et 70 ans, mais le cancer du rein peut être diagnostiqué à des âges très divers, y compris chez l'adulte jeune [1]. La tumeur de Wilms, responsable de 5 à 15 % des cancers de l'enfance, touchent les femmes légèrement plus que les hommes. La fréquence la plus forte de cette tumeur est enregistrée dans la population noire des Etats-Unis et d'Afrique; c'est en Asie orientale qu'elle est la plus basse [1]. Le cancer du rein entraîne le décès de plus de 91 000 personnes chaque année.

Etiologie

Toutes les observations s'accordent à montrer que le cancer du rein est plus

fréquent chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Cette association a été établie d'abord pour le carcinome de la vessie, et elle est désormais étendue aux carcinomes à cellules rénales, le risque étant multiplié par deux chez les grands fumeurs [6]. Un risque accru de carcinome à cellules rénales a été associé à l'obésité, en particulier chez la femme, comme au traitement diurétique, là aussi en particulier chez la femme [7]. Les tanneurs, les cordonniers et les employés de blanchisseries ont un risque accru, rapporté par certaines études, comme c'est aussi le cas pour les personnes exposées à l'amiante et au trichloroéthylène. L'influence des boissons, en particulier du café et de l'alcool, n'a pas été clairement déterminée, malgré de nombreuses études. La phénacétine est cancérigène : les patients présentant des lésions rénales secondaires à l'utilisation abusive d'analgésiques contenant de la phénacétine présentent un risque accru de carcinome de type transitionnel (*Les médicaments*, p. 48). Les patients atteints de la maladie polykystique des reins consécu-



Fig. 5.144 Patient sous hémodialyse rénale : la dialyse à long terme prédispose à une maladie kystique acquise du rein qui peut augmenter le risque de cancer ultérieur.

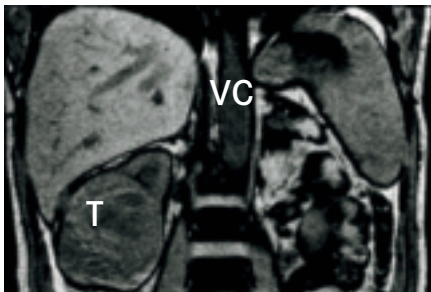


Fig. 5.145 Image obtenue par résonance magnétique d'un carcinome à cellules rénales (T) avec un thrombus tumoral dans la veine cave inférieure (VC).

tive à une dialyse à long terme, de la maladie polykystique des reins de l'adulte et de sclérose tuberculeuse, ont eux aussi une plus grande tendance à développer des carcinomes à cellules rénales. La maladie de von Hippel-Lindau, maladie à transmission autosomique dominante, est également un facteur prédisposant.

Détection

Le plus souvent, le cancer du rein ne provoque aucun symptôme évident dans ses stades précoces. Ensuite, apparaissent une hématurie, des douleurs lombaires et une masse rénale palpable [8] ; ces symptômes indiquent généralement un stade avancé de la maladie. Suite à l'utilisation croissante des techniques d'imagerie rénale, un nombre croissant de tumeurs asymptomatiques incidentes sont détectées [5]. Le diagnostic de carcinome à cellules rénales peut être précédé de syndromes paranéoplasiques, de manifestations systémiques et humorales de la maladie,

dues à la surproduction de protéines rénales ou d'hormones rénales normales (par exemple rénine, érythropoïétine, prostaglandines) ou à l'expression inappropriée de facteurs non rénaux (par exemple hormone parathyroïdienne). Les symptômes peuvent se manifester par de l'hypertension, de la fièvre, de l'anémie, une érythrocytose (nombre élevé de globules rouges), une fonction rénale anormale et une hypercalcémie (niveaux anormalement élevés de calcium) [2,8].

La présence d'une tumeur peut être initialement définie par un urogramme intraveineux. La tomодensitométrie (TDM) est la procédure d'imagerie de choix pour le diagnostic et l'établissement du stade [1] ; l'examen de l'abdomen et du pelvis confirme l'étendue de la tumeur, le statut des ganglions lymphatiques et la fonctionnalité du rein controlatéral. L'artériographie rénale sélective par cathétérisation percutanée de l'artère fémorale peut être utilisée pour le diagnostic et l'établissement du stade [1]. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est moins invasive que l'artériographie, et elle peut aussi être utilisée pour évaluer un thrombus de la veine rénale ou l'atteinte de la veine cave (Fig. 5.145). Les clichés du thorax (couramment par TDM) et les examens osseux au technétium-99m sont utilisés pour déterminer la présence ou l'absence de métastases pulmonaires ou squelettiques.

Pathologie et génétique

Le carcinome à cellules rénales (Fig. 5.146, 5.147) est couramment représenté par des adénomes, bien que la différence entre l'adénome cortical du rein et l'adénocarcinome à cellules rénales soit controversée [1]. En termes d'histologie du carcinome à cellules rénales, les cellules de degré I ont un cytoplasme riche en lipide et un petit noyau périphérique. Lorsqu'on passe du degré I au degré IV, le polymorphisme nucléaire augmente et le cytoplasme riche en lipide diminue. La tumeur est initialement encapsulée (dans 50 à 60 % des cas diagnostiqués), et tend à s'étendre aux

ganglions lymphatiques (10 % des cas diagnostiqués) ou peut former des métastases du poumon, de l'os, du cerveau et du foie (20 à 30 % des cas). La tumeur a tendance à s'étendre dans la veine rénale et dans la veine cave inférieure, s'étendant dans les cas extrêmes jusque dans l'oreillette droite [8]. Le carcinome de type transitionnel représente 5 à 8 % des tumeurs du rein [8] et il est dérivé de l'épithélium de type transitionnel du bassinet du rein, qui est identique à celui de la vessie et de l'urètre ; 50 % des patients atteints de carcinome de type transitionnel développent le même type de tumeur de la vessie.

La cytogénétique et la biologie moléculaire ont permis de faire des progrès significatifs pour le différencier et déterminer le degré des tumeurs de cancer du rein, qui peuvent être complexes sur le plan histologique et hétérogènes [9]. La cytogénétique a montré, par exemple, que les deux principaux types de carcinomes à cellules rénales, le carcinome à cellules claires (non papillaire) et le carcinome papillaire, sont génétiquement distincts (Tableau 5.15), bien qu'il soit parfois difficile de les distinguer du point de vue histologique. Les modifications correspondantes du carcinome de type transitionnel sont moins bien définies. La forme papillaire a un meilleur pronostic que la forme non papillaire [9]. Des modifications de l'ADN mitochondrial

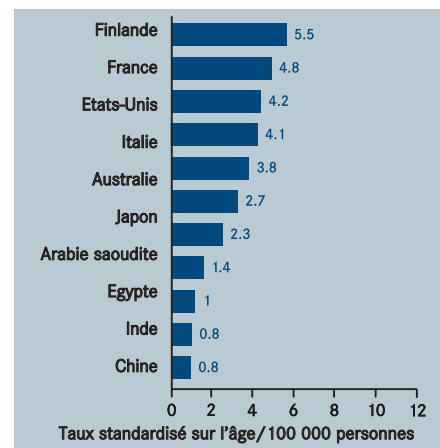


Fig. 5.143 Mortalité par cancer du rein dans divers pays.

Stade	Carcinome à cellules claires	Carcinome papillaire
Adénome	Perte de 3p Trisomie partielle 5q Perte du chromosome Y	Perte du chromosome Y Trisomie 7, 17 Gain de 3p Gain de 7, 12, 16, 17, 20
Carcinome	Mutations <i>p53</i> Perte 8, 9, 13, 14, 6q, 10q, 18q, 11, 17/17p Gain de 12, 20 Perte de fonction <i>VHL</i>	Perte de 6q, 9, 11, 14q, 17/17p, 21 Gain de 8, 20 Perte de <i>MET</i> fonction
Tumeurs métastatiques		Excès de minichromosomes, incluant 7q31 contenant l'oncogène <i>MET</i>

Tableau 5.15 Altérations génétiques observées dans le carcinome à cellules rénales.

ont été observées dans des tumeurs oncocytaires et chromophobes à un stade précoce [10] mais elles ne sont pas encore utilisées en clinique.

La maladie de von Hippel-Lindau est caractérisée par le développement de tumeurs multiples, y compris de carcinomes bilatéraux des cellules rénales, de phéochromocytomes, d'hémangioblastomes du système nerveux central, d'angiomes rétiens et de kystes pancréatiques [1,11]. Les patients atteints de la maladie de von Hippel-Lindau ont un risque supérieur à 70 % de présenter un carcinome à cellules rénales et c'est une cause de décès dans 15 à 50 % des cas. Ces patients

doivent donc être dépistés régulièrement ; actuellement, quelque 30 à 50 % des patients atteints de la maladie de von Hippel-Lindau, chez qui l'on identifie un carcinome à cellules rénales symptomatique, ont des métastases au moment du diagnostic et répondent donc mal au traitement. La plupart des familles touchées par la maladie de von Hippel-Lindau (80%) ont des mutations du gène *VHL*, qui est probablement un gène suppresseur de tumeur. Les formes sporadiques du carcinome à cellules rénales, de même que ses formes familiales, sont associées à des altérations structurelles du bras court du chromosome 3 et à des mutations du gène *VHL* [1,11].

La tumeur de Wilms revêt des formes sporadiques et familiales. Il s'agit d'un syndrome spécifique associé à des anomalies, parmi lesquelles l'aniridie (absence d'iris), une hémihypertrophie (croissance excessive d'une moitié du corps ou d'une partie du corps), et une cryptorchidie (les testicules ne descendent pas dans le scrotum). Plusieurs locus impliqués dans le développement de la tumeur de Wilms ont été caractérisés, le principal étant *WT1*, un gène suppresseur de tumeur situé sur le chromosome 11p [12].

Traitement

La néphrectomie radicale (retrait du rein, de la graisse périnéphrique, des ganglions lymphatiques adjacents et souvent de la glande surrénale) est actuellement le principal traitement du carcinome à cellules rénales. Il a été

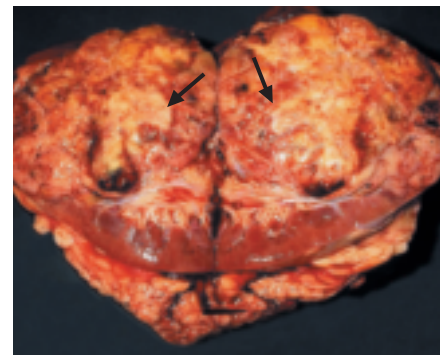


Fig. 5.146 Échantillon chirurgical d'un rein coupé en deux présentant un carcinome à cellules rénales important. Une grande partie du rein a été remplacée par du tissu tumoral.

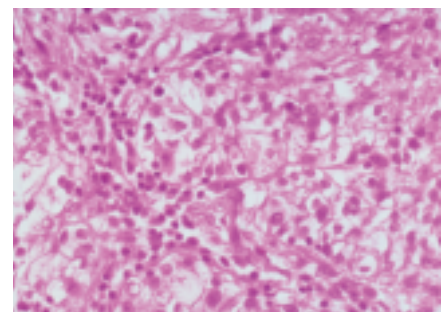


Fig. 5.147 Carcinome du rein à cellules claires présentant une prolifération monomorphe de cellules tumorales distinctes, avec un cytoplasme clair abondant, contenant des lipides, arrangé selon un schéma trabéculaire.

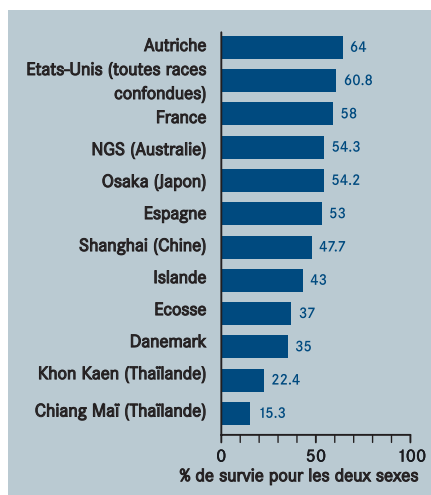


Fig. 5.148 Survie relative à cinq ans après diagnostic d'un cancer du rein.

montré que cette procédure produit de meilleurs taux de survie que la néphrectomie simple (retrait du rein uniquement), puisqu'une atteinte des vaisseaux lymphatiques régionaux et des ganglions lymphatiques périaortiques a été notée dans près de 25 % des cas [1]. Le traitement du carcinome du rein de type transitionnel passe par la néphro-urétérectomie radicale, bien qu'un traitement plus conservateur puisse être approprié pour des tumeurs plus petites de bas grade. Chez les patients n'ayant qu'un seul rein, ou en cas de tumeur bilatérale simultanée, la néphrectomie partielle ou la néphrectomie radicale avec dialyse, suivie d'une transplantation rénale, sont indiquées [1]. Cependant, l'immunodépression associée à la transplantation entraîne le

risque d'une récurrence potentielle de la tumeur (*Immuno dépression*, p. 68). La détermination précise du stade dépend de l'évaluation histologique précise de la tumeur réséquée. Jusqu'à 30 % des patients ont des métastases lors du diagnostic ou de la récurrence après chirurgie. Le cancer du rein métastatique est extrêmement résistant au traitement systémique [13]. Une explication possible est le niveau élevé d'expression du gène de multirésistance médicamenteuse *MDR1* qui code pour la glycoprotéine P (encadré : *Résistance à la chimiothérapie anti-cancéreuse*, p. 293) dans les tubes proximaux normaux et dans le tissu tumoral [14]. La plupart

des agents chimiothérapeutiques et hormonaux semblent avoir peu d'efficacité, bien que l'efficacité de la vinblastine et du 5-fluorouracile en monothérapie ou en thérapie combinée soit controversée [13, 8]. A l'inverse, dans le traitement du carcinome de type transitionnel, le thérapie combinée avec le cisplatine semble être efficace.

Pour le traitement systémique du cancer du rein avec métastases, il a été montré que l'interféron- α et l'interleukine-2 provoquent un taux de réponse modeste de 10 à 15 % [8], permettant une réponse complète chez certains patients et une meilleure survie chez d'autres. Bien que les taux de survie globale

soient faibles (Fig. 5.148), la survie à cinq ans pour les patients présentant des tumeurs à un stade précoce est supérieure à 80 % [8]. En cas d'atteinte de la veine rénale/veine cave inférieure, les taux de survie tombent entre 25 et 50%, et une atteinte des ganglions lymphatiques régionaux ou une extension extra-capsulaire entraîne aussi une forte réduction des taux de survie entre 15 et 50%. La présence de métastases à distance ou de cancer de stade IV s'associe à un très mauvais pronostic (taux de survie à cinq ans de 5%) [1].

REFERENCES

1. Richie JP, Kantoff PW, Shapiro CL (1997) Renal cell carcinoma. In: Holland JF, Bast RC, Morton DL, Frei E, Kufe DW, Weichselbaum RR eds, *Cancer Medicine*, Williams and Wilkins.
2. Godley PA, Ataga KI (2000) Renal cell carcinoma. *Curr Opin Oncol*, 12: 260-264.
3. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P, eds (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.
4. McLaughlin JK, Blot WJ, Devesa SS, Fraumeni FJ (1996) Renal cancer. In: Schottenfeld D, Fraumeni, JFJ eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, New York, Oxford University Press, 1142-1155.
5. Chow WH, Devesa SS, Warren JL, Fraumeni JF, Jr. (1999) Rising incidence of renal cell cancer in the United States. *JAMA*, 281: 1628-1631.
6. Doll R (1996) Cancers weakly related to smoking. *Br Med Bull*, 52: 35-49.
7. Schmieder RE, Delles C, Messerli FH (2000) Diuretic therapy and the risk for renal cell carcinoma. *J Nephrol*, 13: 343-346.
8. Watkin N, Christmas TJ (1998) Renal Tumours. In: Morris D, Kearsley J, Williams C eds, *Cancer: a comprehensive clinical guide*, Harwood Academic Publishers.
9. Bernheim A, Vagner-Capodano A, Couturier J, et le Groupe Français de Cytogénétique Oncologique (2000) De

la cytogénétique à la cytogénomie oncologique. *Medecine/Sciences*, 16: 528-539.

10. van den Berg, Dijkhuizen T (1999) Classification of renal cell cancer based on (cyto)genetic analysis. *Contrib Nephrol*, 128: 51-61.
11. Couch V, Lindor NM, Karnes PS, Michels VV (2000) von Hippel-Lindau disease. *Mayo Clin Proc*, 75: 265-272.
12. Hata J (1999) Wilms tumor and the WT1 gene. *Contrib Nephrol*, 128: 62-74.
13. Motzer RJ, Russo P (2000) Systemic therapy for renal cell carcinoma. *J Urol*, 163: 408-417.
14. Vogelzang NJ, Stadler WM (1998) Kidney cancer. *Lancet*, 352: 1691-1696.

SITES INTERNET

NCI Kidney Cancer Homepage:
http://www.cancer.gov/cancer_information/cancer_type/kidney/

The Kidney Cancer Association (USA):
<http://www.curekidneycancer.org/>

LES TUMEURS DU SYSTEME NERVEUX

RESUME

- > Les tumeurs du système nerveux représentent moins de 2 % de toutes les affections malignes (environ 175 000 cas par an dans le monde) ; l'incidence ne varie pas de manière marquée selon les régions ou les populations.
- > L'étiologie est en majeure partie inconnue ; la seule cause sans équivoque est une irradiation thérapeutique, mais la survenue, dans ces circonstances, est très rare.
- > Le système nerveux est couramment touché dans les syndromes tumoraux héréditaires, y compris la neurofibromatose (mutations de lignée germinale *NF1/NF2*), la maladie de von Hippel-Lindau (*VHL*), la sclérose tubéreuse de Bourneville (*TSC1/TSC2*) et le syndrome de Li-Fraumeni (*p53*).
- > Les glioblastomes sont les tumeurs cérébrales les plus courantes et elles touchent principalement l'adulte. Ces tumeurs sont incurables chirurgicalement et résistent pour la plupart à la radiothérapie ainsi qu'à la chimiothérapie ; seulement 3 % des patients survivent plus de trois ans.
- > Les tumeurs embryonnaires, y compris les médulloblastomes cérébelleux, les rétinoblastomes et les neuroblastomes périphériques, touchent principalement les enfants, prenant la seconde place après les leucémies comme types de cancer pédiatrique les plus fréquents.

Définition

La majorité des tumeurs du système nerveux central (SNC) sont dérivées des cellules gliales (gliomes), la plus maligne et la plus fréquente étant le glioblastome. Les tumeurs embryonnaires malignes se manifestent classiquement chez l'enfant et affectent le système nerveux central (médulloblastomes), le système nerveux sympathique et la surrenale (neuroblastomes). Les tumeurs prenant naissance dans la dure-mère (méningiomes) sont habituellement bénignes.

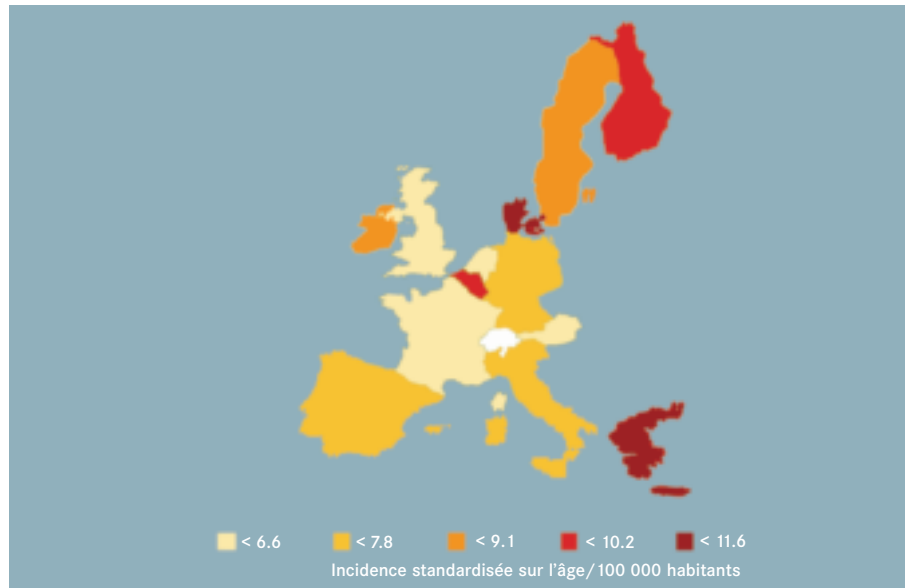


Fig 5.149 Incidence des cancers du cerveau et du système nerveux chez les hommes en Europe.

Epidémiologie

La distribution des tumeurs cérébrales en fonction de l'âge est bimodale, avec une incidence maximale chez l'enfant et un second pic important chez l'adulte entre 45 et 70 ans [1]. Dans les pays développés, les tumeurs cérébrales sont la 12e cause la plus fréquente de mortalité liée au cancer chez l'homme [2]. La variation géographique de l'incidence est moins importante que celle de la plupart des autres néoplasmes humains [2] (Fig. 5.149). Cependant, l'incidence tend à être plus importante dans les pays les plus développés. Dans la plupart des pays d'Amérique du Nord et d'Europe, les taux d'incidence de tumeurs malignes du système nerveux sont de 6 à 8 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an. Les taux les plus élevés sont observés en Suède, en Grèce, en Islande et en Croatie. Dans les communautés multiraciales, les adultes comme les enfants d'origine africaine ou asiatique tendent à être moins fréquemment touchés que les Blancs. Les Blancs américains ont un risque 3,5 fois supérieur de glioblastome et de tumeurs germinales que les Afro-américains [1]. Cependant, l'inci-

dence plus faible enregistrée pour Singapour et le Japon peut être due à une mauvaise comptabilisation.

D'une manière générale, les taux d'incidence sont plus élevés chez les hommes ; en particulier, les tumeurs cérébrales malignes touchent plus souvent les hommes alors que les méningiomes bénins touchent principalement les femmes. Au cours de la dernière décennie, l'incidence de glioblastomes dans la population âgée a augmenté de 1 à 2 % par an mais, dans une certaine mesure, cette augmentation peut être due à l'introduction de la neuro-imagerie à haute résolution. Le cerveau est également un site fréquent de métastases, les carcinomes du sein et du poumon étant les tumeurs primitives les plus fréquentes.

Etiologie

A l'exception des tumeurs cérébrales associées aux syndromes de cancer héréditaires et des très rares cas dus à une radiothérapie, aucun facteur ni environnemental ni lié au mode de vie n'a été identifié de manière non équivoque. Les méningiomes provoqués par des rayonnements pourraient

Tumeur (grade OMS)	Emplacement classique	Age lors de la manifestation clinique (% de cas)			Survie à cinq ans (% de patients)	Altérations génétiques
		0-20 ans	20-45 ans	>45 ans		
Astrocytome pilocytaire (grade I)	Cervelet, nerf optique	74	20	6	>85	<i>NF1</i> (cas de neurofibromatose)
Astrocytome diffus de bas grade (grade II)	Hémisphères cérébraux	10	61	29	>50	mutation <i>p53</i>
Glioblastome (grade IV)	Hémisphères cérébraux	3	25	72	<3	amplification <i>EGFR</i> , mutation <i>PTEN</i> , p16 délétion p16, PH chromosome 10
Oligodendrogliome (grade II/III)	Hémisphères cérébraux	8	46	46	>50	PH 1p, 19q
Ependymome (grade II)	Ventricules, moelle épinière	37	38	25	<30	<i>NF1</i> (tumeurs spinales)
Médulloblastome (grade IV)	Cervelet	74	23	3	>50	Isochromosome 17, mutations de <i>p53</i> , <i>PTCH</i> , β -caténine
Neuroblastome (grade IV)	Abdomen	>95			>90 (<1 an) 20-50 (>1 an)	PH 1p, 11q, amplification <i>MYCN</i> , trisomie 17q

Tableau 5.16 Résumé des données épidémiologiques concernant les tumeurs intracrâniennes.

être consécutifs à une irradiation à faible dose pour une teigne tondante microscopique (infection fongique du cuir chevelu) tout comme à une irradiation à haute dose pour des tumeurs cérébrales primitives [3]. Les enfants ayant subi une irradiation prophylactique du SNC pour une leucémie lymphoblastique aiguë semblent présenter un risque accru de gliomes malins. Certaines études ont suggéré une augmentation de l'incidence des néoplasmes du SNC associés à certaines professions, parmi lesquels l'agriculture, les emplois de pompier,

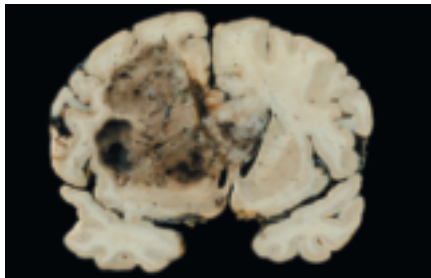


Fig 5.150 Grand glioblastome multiforme dans le lobe frontal gauche, s'étendant dans le corps calleux et la substance blanche controlatérale.

la métallurgie et les industries du caoutchouc, ainsi que les industries pétrochimiques, de même que pour les personnes travaillant comme anatomistes, pathologistes et embaumeurs. Cependant, la plupart de ces observations n'ont pas été confirmées et aucun agent causal n'a été identifié. Les suggestions selon lesquelles les rayonnements des radio-fréquences générés par les téléphones portables et les télécommunications par micro-ondes pourraient jouer un rôle dans l'étiologie des gliomes malins restent à étayer. De même, le rôle de l'alimentation dans l'étiologie des tumeurs cérébrales n'est pas clair, notamment en ce qui concerne l'implication des composés *N*-nitrosés (puissants neuro-cancérogènes chez les rongeurs) formés dans les aliments conservés par les nitrites. Le système nerveux est souvent touché dans les syndromes tumoraux héréditaires, souvent en association avec des tumeurs extra-neurales et des lésions cutanées (Tableau 5.17).

Détection

Les signes et les symptômes dépendent en grande partie de l'emplacement du néo-

plasme et incluent des parésies (paralysie légère/incomplète), des troubles de la parole et des changements de personnalité. Les patients atteints d'oligodendrogliomes ont souvent des antécédents déjà anciens de crises d'épilepsie. Finalement, les tumeurs cérébrales malignes entraînent une pression intra-crânienne potentiellement mortelle pouvant entraîner des troubles de la vision et finalement entraîner l'inconscience et l'arrêt respiratoire. Puisque le cerveau ne contient pas de récepteurs de la douleur, une céphalée n'est présente que lorsque la tumeur infiltre les méninges. La présence de symptômes pousse généralement à un examen neurologique détaillé, qui utilise des techniques comme la tomographie par émission de positons (TEP) et l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

Pathologie et génétique

La classification OMS des tumeurs du système nerveux contient plus de 50 entités clinico-pathologiques avec une grande variation du comportement biologique, de la réponse au traitement et de l'issue clinique [4]. Les plus fréquentes sont présentées dans

le Tableau 5.16. De toutes les tumeurs intracrâniennes, environ 60 % sont d'origine neuroépithéliale (gliomes), 28 % sont dérivées de la dure-mère (méningiomes) et 7,5 % sont situées dans les nerfs crâniens et spinaux. Les lymphomes et les tumeurs germinales représentent respectivement 4 % et 1 %.

Tumeurs astrocytaires

Les tumeurs d'origine astrocytaire constituent la plus grande partie des gliomes. Elles varient beaucoup par leur morphologie, leur profil génétique et leur comportement clinique.

L'astrocytome pilocytaire (OMS grade I) est la néoplasie du SNC la plus fréquente chez l'enfant et elle se trouve principalement dans le cervelet et les structures médianes, y compris la bandelette optique, le tronc cérébral et la moelle épinière. Il infiltre les structures cérébrales adjacentes, mais sa croissance est lente et son pronostic est habituellement bon avec des taux de survie à cinq ans dépassant 85 % (OMS grade I). Certains astrocytomes pilocytaires surviennent dans le cadre de la neurofibromatose de type 1 (NF1), en particulier ceux du nerf optique (gliome optique). D'autres astrocytomes se développent habituellement dans les hémisphères cérébraux de l'adulte et infiltrent de manière diffuse les structures cérébrales adjacentes.

Les astrocytomes diffus de bas grade (OMS grade II) touchent l'adulte jeune et ont une croissance lente. Cependant, ils infiltrent le cerveau de manière diffuse et donc ne peuvent être complètement réséqués par chirurgie. Sur le plan morphologique, les cellules tumorales ressemblent à des astrocytes différenciés. Des mutations de *p53* sont observées dans deux tiers des cas et sont considérées comme survenant précocement. Le taux de survie à cinq ans dépasse 60 %.

Les astrocytomes anaplasiques (OMS grade III) se développent souvent à partir d'astrocytomes de bas grade, leur croissance est relativement rapide et ils progressent classiquement vers un glioblastome en deux à trois ans, s'accompagnant d'altérations génétiques, y compris la perte d'hétérozygotie (PH) sur le chromosome 19.

Glioblastomes (OMS grade IV)

Il s'agit de la tumeur la plus fréquente et la

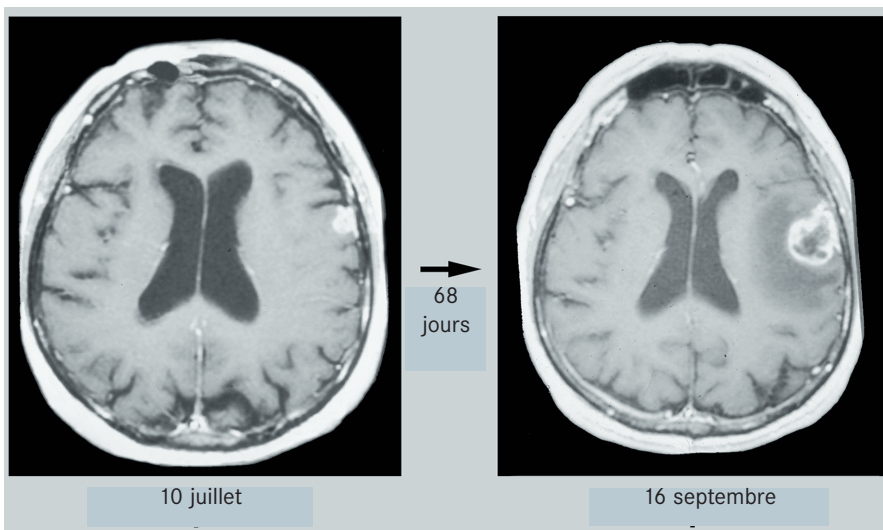


Fig. 5.151 IRM d'un glioblastome primitif chez un patient de 79 ans. Une petite lésion corticale s'est rapidement développée en un glioblastome complet avec œdème péri-focal et nécrose centrale.

plus maligne du système nerveux. Les glioblastomes secondaires se développent par progression maligne d'un astrocytome de bas grade et anaplasique et ils sont caractérisés par des mutations de *p53* et une perte d'hétérozygotie sur le chromosome 10q. Les glioblastomes primitifs sont plus fréquents (plus de 80% des cas) et se développent rapidement chez le sujet âgé (âge moyen 55 ans) avec un antécédent clin-

ique inférieur à trois mois. Leur profil génétique inclut une amplification et une surexpression du gène du récepteur EGF, de mutations *PTEN*, de délétions de *p16^{INK4A}* et de perte du chromosome 10. Les deux types de glioblastomes infiltrent le cerveau de manière diffuse, y compris l'hémisphère opposé, et présentent une forte cellularité et de grandes zones de nécrose malgré une prolifération vasculaire excessive.

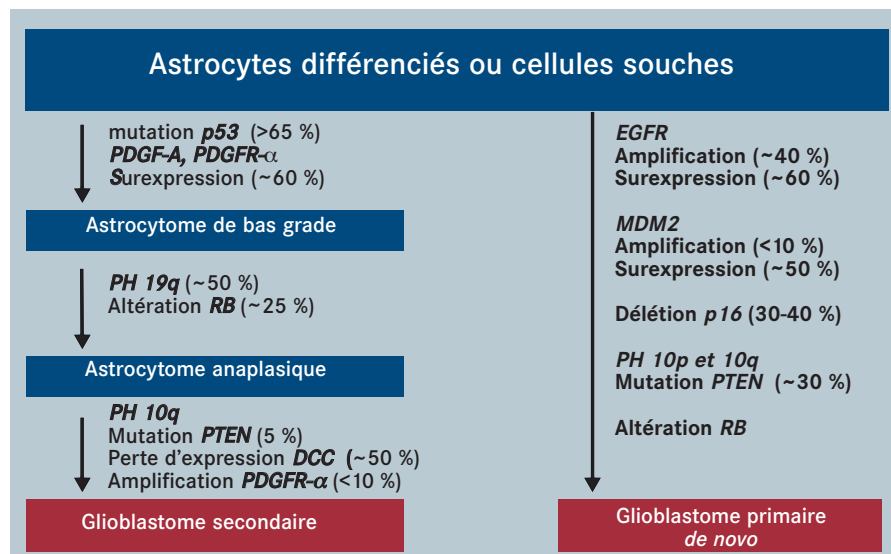


Fig 5.152 Voies génétiques de l'évolution des glioblastomes primitifs et secondaires.

Syndrome	Gène	Chromosome	Système nerveux	Peau	Autres tissus
Neurofibromatose 1	<i>NF1</i>	17q11	Neurofibromes, MPNST, gliomes du nerf optique, astrocytomes	Taches café-au-lait, lentiginos axillaires	Hamartomes de l'iris, lésions osseuses, phaeochromocytome, leucémie
Neurofibromatose 2	<i>NF2</i>	22q12	Schwannomes vestibulaires bilatéraux, schwannomes périphériques, méningiomes, méningioangiomasose, épendymome spinal, astrocytomes, micro-hamartomes, calcifications	-	Opacités de la capsule postérieure, hamartome rétinien
von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	3p25	Hémangioblastomes	-	Hémangioblastomes rétiens, carcinome des cellules rénales
Sclérose tubéreuse	<i>TSC1</i> <i>TSC2</i>	9q34 16p13	Astrocytome subépendymal à cellules géantes, tubers corticaux	Angiofibrome cutané ("adénome sébacé"), peau de chagrin, fibromes sous-unguéaux	Rhabdomyomes cardiaques, polypes adénomateux du duodénum et de l'intestin grêle, kystes pulmonaires et rénaux, lymphangioliomyomatose, angiomyolipome rénal
Li et Fraumeni	<i>p53</i>	17p13	Astrocytomes, glioblastomes, médulloblastomes	-	Carcinome du sein, sarcomes des os et des tissus mous, carcinome corticosurrénal, leucémie
Cowden	<i>PTEN</i> (<i>MMAC1</i>)	10q23	Gangliocytome dysplasique du cervelet (L'hermitte-Duclos), mégalencéphalie	Trichilemmomes multiples, fibromes	Polypes hamartomateux du côlon, néoplasmes thyroïdiens, carcinome du sein
Turcot	<i>APC</i> <i>hMLH1</i> <i>hPSM2</i>	5q21	Médulloblastome	-	Cancer colorectal
		3p21 7p22	Glioblastome	Taches café-au-lait	Cancer colorectal
Naevomatose basocellulaire (Gorlin)	<i>PTCH</i>	9q31	Médulloblastome	Plurikératose palmo-plantaire	Kystes des maxillaires, fibromes ovariens, anomalies osseuses

Tableau 5.17 Principaux syndromes tumoraux familiaux impliquant le système nerveux.

Oligodendrogliomes

Ces néoplasmes se développent à partir de cellules oligodendrogiales produisant de la myéline ou à partir de leurs précurseurs. On les trouve classiquement dans les hémisphères cérébraux des adultes, souvent dans le noyau lenticulaire. Sur le plan histologique, elles sont isomorphes, avec un schéma classique en nid d'abeille et des vaisseaux tumoraux délicats (aspect en grillage). Les oligodendrogliomes anaplasiques (OMS grade III) présentent des caractéristiques d'anaplasie et une forte activité mitotique, et leur pronostic est moins bon. Les caractéristiques génétiques des oligodendrogliomes sont la perte d'hétérozygotie sur les chromosomes 1p et 19q. Les oligodendrogliomes qui portent ces altérations gé-

tiques présentent une sensibilité remarquable à la chimiothérapie.

Ependymomes

Ces gliomes se développent à partir de l'épithélium épendymaire des ventricules cérébraux et du canal épendymaire. Ils touchent de préférence l'enfant et le jeune adulte et ont habituellement un emplacement intraventriculaire ou spinal. Sur le plan histologique, ils sont cellulaires, avec des rosettes périvasculaires typiques. Les épendymomes spinaux sont associés à une fréquence importante de mutations dans le gène de la neurofibromatose *NF2*.

Tumeurs glioneuronales

Ce groupe de tumeurs cérébrales, moins fréquent, est lié à un pronostic généralement favorable. Certaines se manifestent de préférence chez l'enfant (astrocytome

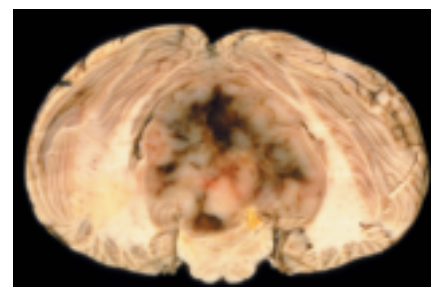


Fig 5.153 Image macroscopique d'un médulloblastome du vermis cérébral, comprimant le tronc

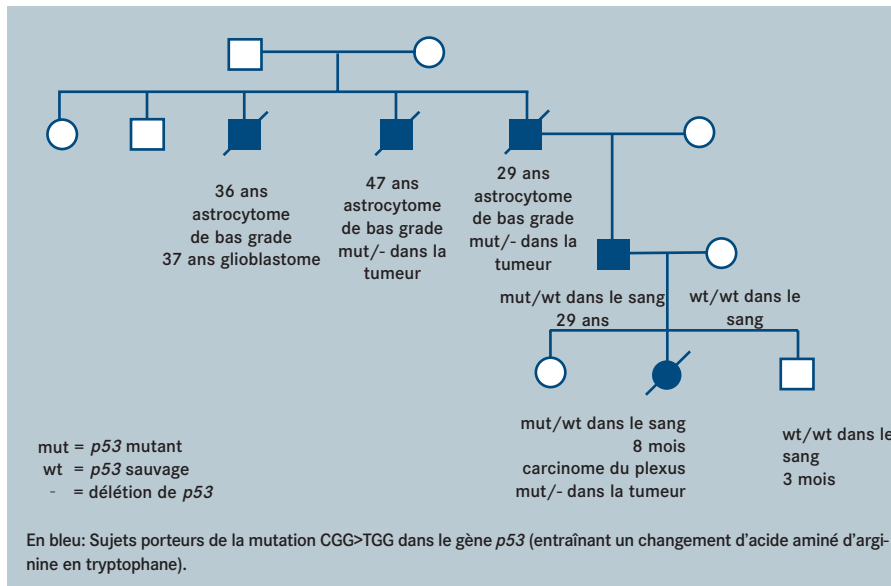


Fig. 5.154 Famille atteinte du syndrome de Li-Fraumeni, causé par une mutation germinale du codon 248 du gène suppresseur de tumeur *p53*. Dans les échantillons sanguins de membres de la famille touchée, on détecte une mutation sur un allèle. Dans les tumeurs, le second allèle est habituellement détruit. Cette famille présente un groupement remarquable de tumeurs cérébrales.

desmoplastique de l'enfant/gangliogliome, tumeur neuro-épithéliale dysembryoplasique), d'autres de préférence chez l'adolescent et l'adulte (gangliocytome, gangliogliome, neurocytome central). Ils surviennent souvent après un antécédent déjà ancien de crises d'épilepsie.

Tumeurs embryonnaires

Ces néoplasmes sont dérivés de cellules précurseurs embryonnaires ou fœtales, ils se manifestent typiquement chez l'enfant et sont souvent fortement malins, mais ils répondent souvent à la radiothérapie ou à la chimiothérapie. Dans le système nerveux central, les médulloblastomes cérébelleux sont les plus courants. L'âge pic est situé entre 3 et 6 ans ; 20 % seulement des cas touchent l'adulte. Ils surviennent parfois dans le contexte de syndromes de cancer héréditaires, y compris le syndrome de

Turcot (en association avec le cancer du côlon héréditaire polyposique) et la naevomatose baso-cellulaire (associée à des mutations de lignée germinale de *PTCH*). Les neuroblastomes proviennent de cellules neuro-ectodermiques ciblées pour la médullosurrénale et le système nerveux central, qui sont les principaux sites tumoraux. Ils se manifestent sous la forme d'une masse abdominale presque exclusivement chez l'enfant de moins de 10 ans, avec une incidence maximale entre 1 et 4 ans. Les tumeurs chez le sujet très jeune et les tumeurs extérieures à la médullosurrénale ont un meilleur pronostic, et certaines lésions régressent spontanément. L'amplification du gène *N-MYC* indique un mauvais pronostic.

Tumeurs des nerfs périphériques

La plupart de ces tumeurs se développent à partir de cellules de Schwann produisant de

la myéline; on les nomme neurinomes ou schwannomes. Les schwannomes acoustiques bilatéraux constituent le diagnostic de la neurofibromatose héréditaire type 2. Ils sont bénins (OMS grade I) et récidivent rarement après résection chirurgicale. Les neurofibromes et les tumeurs de la gaine des nerfs périphériques sont des manifestations classiques du syndrome de neurofibromatose de type 1.

Méningiomes

Ces néoplasmes de croissance lente, habituellement bénins, se développent à partir de cellules arachnoïdiennes des méninges. Ils touchent de préférence la femme, particulièrement ceux qui affectent la colonne vertébrale. Les méningiomes n'infiltrant pas le cerveau mais peuvent provoquer des symptômes de pression intracrânienne par compression des structures cérébrales adjacentes (OMS grade I). Les sites préférentiels sont les hémisphères cérébraux. Les méningiomes peuvent souvent être guéris par résection chirurgicale. Les méningiomes malins sont beaucoup moins fréquents ; ils peuvent infiltrer le cerveau et récidivent souvent localement.

Perspectives

Bien qu'elles ne soient pas très fréquentes, les tumeurs du cerveau contribuent beaucoup à la morbidité. Elles touchent souvent l'enfant et ont dans l'ensemble un mauvais pronostic. En raison d'une résistance marquée à la radiothérapie et à la chimiothérapie, le pronostic est mauvais pour les patients atteints de glioblastomes. La majorité des patients décèdent au bout de 9 à 12 mois et moins de 3 % d'entre eux survivent plus de trois ans. De nombreuses altérations génétiques impliquées dans le développement de tumeurs des tissus nerveux ont été identifiées et peuvent orienter vers de nouvelles approches thérapeutiques, y compris la thérapie génique.

REFERENCES

1. Lantos PL, Louis DN, Rosenblum MK, Kleihues P (2002) Tumors of the nervous system. In: Graham DI, Lantos PL eds, *Greenfield's Neuropathology, Seventh Edition*, London, Arnold.
2. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P (2001) *Globocan*

2000. *Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.

3. Preston-Martin S, Mack WJ (1996) Neoplasms of the nervous system. In: Schottenfeld D, Fraumeni, JF eds, *Cancer Epidemiology and Prevention*, pp. 1231-1281. New

York, Oxford University Press.

4. Kleihues P and Cavenee WK (2000) *World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System*. Lyon, IARC Press.

PRISE EN CHARGE DU CANCER

Une fois le diagnostic de cancer posé, l'état du patient peut nécessiter un traitement médical et des soins spécialisés pendant des mois, et souvent des années. Les principales modalités de traitement, à savoir la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie, peuvent être administrées seules ou en association. Actuellement, des efforts considérables sont faits pour créer des centres anticancéreux spécialisés dans lesquels les médecins pratiquent un traitement multimodal, basé sur les dernières connaissances scientifiques, sous réserve que celui-ci ait été évalué au cours d'essais cliniques appropriés. Lorsque le traitement a réussi, une réadaptation spécifique peut être nécessaire.

Si le traitement n'est pas curatif, il est crucial que les patients conservent la meilleure qualité de vie possible. Pour nombre d'entre eux, les soins de soutien et les soins palliatifs sont essentiels et nécessitent souvent une gamme de prestations de santé qui dépasse la discipline de l'oncologie.



RESUME

- > La chirurgie oncologique est en passe de devenir une discipline de spécialistes. Des progrès récents dans ce domaine ont permis une identification plus précise du contour des tumeurs, ce qui a entraîné une réduction du nombre de récidives locales.
- > La pratique de la chirurgie mini-invasive, de la laparoscopie et de la fibroscopie a été facilitée par l'apparition de nouvelles technologies.
- > Le risque de cancer extrêmement élevé chez les patients atteints de syndromes familiaux conduit de plus en plus souvent les médecins à envisager la chirurgie prophylactique, à savoir la mastectomie chez les porteuses de mutations des gènes BRCA1/2, et la colectomie chez les patients atteints d'adénomatose colique familiale.
- > La prise en charge chirurgicale repose sur une approche globale du patient et ne saurait se limiter à la simple excision de la tumeur.

Bien que la chirurgie ait existé longtemps avant l'introduction des autres traitements du cancer, la discipline appelée chirurgie oncologique n'est toujours pas reconnue comme spécialité médicale dans tous les pays. Il s'agit plutôt d'un concept qui s'est développé récemment et qui a évolué lorsque la radiothérapie et la chimiothérapie sont devenues des modalités thérapeutiques différentes (Voir *Radiothérapie* p. 284 et *Oncologie médicale* p. 289). Le chirurgien, qui, auparavant, opérait seul, fait dorénavant partie intégrante d'une équipe d'acteurs qui travaillent ensemble contre le cancer dans le cadre d'un programme complexe de traitements multimodaux.

Etant donné que les chirurgiens oncologues ne peuvent espérer être opérationnels sur tous les types de tumeurs solides, surtout si l'on considère les techniques de pointe que nécessite ce type

d'interventions, ils doivent désormais se spécialiser en fonction des sous-groupes de tumeurs selon l'organe atteint, comme les tumeurs des voies digestives supérieures et les tumeurs colorectales. Des tendances à l'hyperspécialisation en chirurgie hépato-bilio-pancréatique, en chirurgie endocrinienne et en chirurgie vasculaire sont également apparues. Les tentatives pour créer des sous-groupes d'intervention, avec de nouvelles spécialisations dans un type d'acte chirurgical donné, comme la greffe d'organes ou la vidéo-laparoscopie, ont généralement échoué. A l'heure actuelle, on observe une tendance à recruter des chirurgiens spécialistes d'un ou de plusieurs organes. Non seulement ces spécialistes apportent une connaissance de base de la biologie du cancer, mais ils sont également capables de prendre part à une recherche multidisciplinaire et de collaborer avec des collègues de spécialités médicales différentes.

Cependant, dans le but d'assurer au patient une qualité de soins optimale, l'approche chirurgicale doit tenir compte à la fois du type de pathologie et du type d'organe touché, car un nombre croissant d'études démontre que le cancer affecte souvent plusieurs organes. Les chirurgiens oncologues ont favorisé la standardisation de la pratique chirurgicale dans le but d'allonger l'espérance de vie de leurs patients. Leur participation à des essais cliniques multicentriques a permis de comparer les résultats cliniques des procédures chirurgicales et les résultats du traitement anticancéreux [1,2].

Notions d'éthique et organisation de la prise en charge

La prise en charge de patients atteints de cancer, quel que soit leur âge, nécessite une approche éthique et psychologique spécifique. La plupart des patients passent par un stade de refus, avant d'accepter leur maladie au fur et à mesure que le diagnostic et le traitement évoluent. Il est possible que la décision de recourir à



Fig. 6.1 En présence de tumeurs solides, la chirurgie est curative lorsque la tumeur est confinée à son site anatomique d'origine.

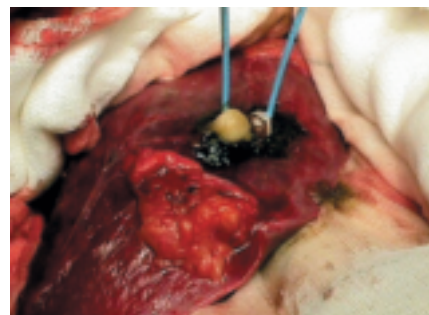


Fig. 6.2 Un patient subissant un traitement par électrolyse pour une tumeur du foie non résécable. Deux cathéters-électrodes en platine génèrent un faible courant électrique qui entraîne l'ablation de la tumeur localisée

la chirurgie soit prise lorsque la maladie a déjà entraîné une dégradation de la qualité de vie du patient. Celui-ci perçoit souvent le cancer comme un processus de mutilation et d'autodestruction. Il est

alors fréquent qu'il considère l'intervention chirurgicale soit comme une opération de dernier recours, soit comme une injure supplémentaire faite à son corps détruit par la maladie. Ainsi, du point de vue du patient, l'intervention chirurgicale est perçue à la fois comme un nouveau fardeau, mais également comme une opportunité de guérison. Les chirurgiens qui prodiguent des soins aux cancéreux doivent les aider à retrouver leur libre arbitre et leur autodétermination. L'intérêt de ce travail de psychologue est de permettre de préparer le patient à donner son consentement éclairé à une intervention chirurgicale. Cela s'avère particulièrement utile si l'on souhaite lui demander de participer à un essai clinique par la suite. En pratique, les patients accordent souvent plus facilement leur confiance à une équipe pluridisciplinaire bien structurée et bien coordonnée qu'à un médecin travaillant seul.

En raison de la large diffusion des connaissances en matière de cancer, les relations entre le patient et le chirurgien ont évolué, pour donner naissance à de nouveaux comportements face au risque opératoire. De nombreux chirurgiens impliqués dans la prise en charge des patients cancéreux ont dû se résoudre à passer d'une approche thérapeutique centrée sur la chirurgie, à une approche de chirurgien oncologue, engagé dans une stratégie multidisciplinaire qui associe une prise en charge par type d'organe et par type de pathologie. Ces chirurgiens sont donc mieux placés pour relever de nouveaux défis.

Par ailleurs, on observe une tendance générale à la centralisation des soins anticancéreux dans les hôpitaux, qui permettent de former des équipes pluridisciplinaires. La radiothérapie et la chimiothérapie cytotoxique sont souvent regroupées dans des cliniques d'oncologie qui donnent aux chirurgiens oncologues la possibilité de se concentrer sur la partie chirurgicale du traitement. Cependant, étant donné qu'il n'est ni réaliste ni souhaitable de priver la chirurgie générale de son rôle dans le traitement, l'amélioration de la connaissance et du savoir-faire des chirurgiens généralistes en matière de pratique oncologique reste une priorité.

Pathologie sous-jacente	Type de cancer associé	Prophylaxie
Cryptorchidisme	Cancer du testicule	Orchidopexie
Formes familiales du cancer du côlon Formes familiales du cancer du côlon Polypose adénomateuse familiale (PAF) ou cancer colorectal héréditaire sans polypose		
Rectocolite hémorragique	Cancer du côlon	Colectomie
Néoplasies endocriniennes multiples types 1 et 2 (MEN1, MEN2)	Cancer médullaire de la thyroïde	Thyroïdectomie
Formes familiales de cancer du sein (BRCA 1, BRCA 2)	Cancer du sein	Mastectomie
Formes familiales de cancer de l'ovaire (BRCA1)	Cancer de l'ovaire	Ovariectomie

Tableau 6.1 La chirurgie, moyen de prévention du cancer V.T. DeVita et al., (1997) *Cancer: Principles and practice of oncology* © Lippincott, Williams & Wilkins.

Types de traitements chirurgicaux

Chirurgie prophylactique

L'une des stratégies possibles de prévention du cancer est la résection chirurgicale des tumeurs associées à une dysplasie sévère (Tableau 6.1). Un exemple significatif de ce type de thérapie est la coloproctectomie totale, que l'on pratique chez de jeunes patients atteints de polypose adénomateuse familiale asymptomatique (Fig. 6.4). On peut également prendre l'exemple de la pancréatectomie totale que les chirurgiens réalisent chez les patients atteints d'une tumeur intracanaléculaire papillaire et mucineuse du pan-

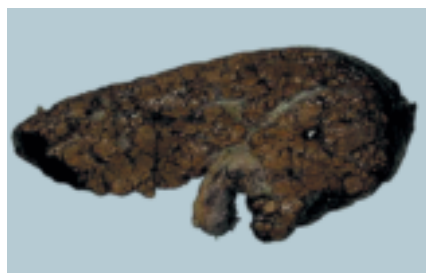


Fig. 6.3 Foie d'un patient atteint de cirrhose qui présente les symptômes d'un carcinome hépatocellulaire à foyers multiples

créas à foyers multiples avec des zones de dysplasie sévère à modérée (Fig. 6.5). Enfin, dans le cas d'une cirrhose de stade avancé, à partir de laquelle des carcinomes hépatocellulaires de petite taille et indétectables peuvent se développer [3], on peut considérer que la transplantation hépatique est une stratégie thérapeutique destinée à prévenir le cancer du foie.

Chirurgie curative

Pour que le traitement soit curatif, il est indispensable d'obtenir le contrôle local de la tumeur. Cela implique d'éradiquer complètement la tumeur primitive ainsi

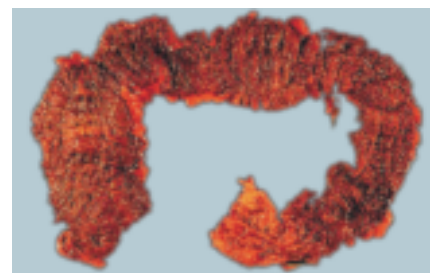


Fig. 6.4 Pièce opératoire d'une coloproctectomie totale pratiquée chez un garçon de 14 ans en raison d'une polypose adénomateuse familiale: on peut observer de nombreux polypes

Année	Mastectomie radicale (%)	Mastectomie radicale modifiée (%)
1972	47,9	27,7
1976	25,5	51,9
1977	20,9	55,4
1981	3,4	72,3

Lors d'une mastectomie radicale, l'intégralité du tissu mammaire est résecté ainsi que le petit pectoral et le grand pectoral. Un curage axillaire est également effectué. Dans la technique modifiée, le grand pectoral est conservé.

Tableau 6.2 Comparaison de la mastectomie radicale de Halsted et de la mastectomie radicale modifiée dans le traitement du cancer du sein : le recours à la technique modifiée, moins drastique, a augmenté de façon constante].

que les lésions présentes dans les ganglions lymphatiques régionaux. Pour atteindre ce but, la chirurgie est la stratégie la plus appropriée et, de ce point de vue, elle constitue toujours la clef de voûte du traitement [4]. Néanmoins, la chirurgie curative n'est plus synonyme de chirurgie mutilante. Dans ses grandes orientations, la chirurgie oncologique est maintenant plus conservatrice que par le passé : les chirurgiens oncologues évitent de pratiquer des opérations débilantes aussi longtemps qu'une résection adéquate de la tumeur est possible. Cependant, avant de faire subir au patient une intervention chirurgicale potentiellement dangereuse, il est crucial de réaliser un bilan préopératoire.

Pour prendre un exemple, dans le cas du cancer du sein chez la femme, la chirurgie conservatrice illustre parfaitement la façon dont on peut réconcilier la nécessité d'un traitement adéquat, la conservation

du sein, et l'amélioration de la qualité de vie. En effet, bien qu'efficace, la mastectomie radicale était associée à un traumatisme psychologique dû à l'amputation du sein. Cela a incité les médecins à envisager des actes chirurgicaux plus conservateurs (Tableau 6.2) et il est devenu clair qu'une mastectomie partielle seule conduisait à un taux de récurrence locale considérable. L'étude de la littérature des années 1980 et 1990 a révélé chez les femmes atteintes de cancer du sein, un taux de survie global et un taux de survie sans maladie équivalents, qu'elles aient subi une mastectomie ou bien une chirurgie mammaire conservatrice associée à un traitement radiothérapeutique postopératoire [5]. Etant donné qu'elle constitue une alternative thérapeutique à la mastectomie, la chirurgie mammaire conservatrice revêt une importance toute particulière. En effet, grâce au dépistage mammographique, la taille moyenne des

Période	Résectabilité (%)	Mortalité (%)	Survie à 5 ans (%)
Avant 1970	37	15	38
Avant 1980	53	13	52
Avant 1990	48	5	55

Tableau 6.3 Amélioration significative de la survie et de la mortalité après traitement chirurgical du cancer de l'estomac. A.J.A. Bremers et coll. (1999) *Cancer Treatment Reviews*, 25 : 333-353]

tumeurs invasives a diminué, tandis que l'incidence des cancers du sein non invasifs est en augmentation. En ce qui concerne les cancers de l'estomac, la chirurgie est le seul traitement curatif possible, et les résultats de la gastrectomie se sont améliorés depuis 1970 (Tableau 6.3) [4]. La comparaison des taux de survie à 5 ans met en valeur des écarts considérables entre les résultats des études japonaises et américaines (100% au Japon et 50% aux Etats-Unis pour les cancers de stade I). Ces écarts peuvent s'expliquer en partie par des différences en matière de technique chirurgicale ou de méthodes de stadification. En effet, au Japon, la dissection extensive des ganglions lymphatiques fait partie de la technique chirurgicale standard. En outre, les médecins pratiquent plus souvent la gastrectomie totale et la dissection des organes voisins.

Chirurgie palliative

Au cours des dernières décennies, l'utilisation accrue des techniques interventionnelles s'est traduite par une baisse des indications de la chirurgie palliative. Le recours aux technologies de l'endoscopie et de la radiologie en soins palliatifs a permis une amélioration significative des symptômes invalidants, particulièrement dans les cas où la tumeur obstruait la lumière des vaisseaux sanguins par compression.

Progrès technologiques

Au cours des vingt dernières années, l'instrumentation chirurgicale a connu des évolutions régulières. L'avènement de la fibroscopie, entre autres nouvelles technologies, a eu un impact important sur l'évolution de la chirurgie moderne. La laparoscopie (en d'autres termes l'examen endoscopique de l'intérieur de la paroi abdominale) constitue désormais un outil fondamental pour diagnostiquer les lymphomes non hodgkiniens intrapéritonéaux et la carcinose péritonéale (dissémination importante d'un carcinome dans la cavité abdominale). Associée à l'échographie, cette technique joue un rôle de plus en plus important dans la stadification de nombreux cancers, tels que les cancers foie et du pancréas [6]. En outre, de

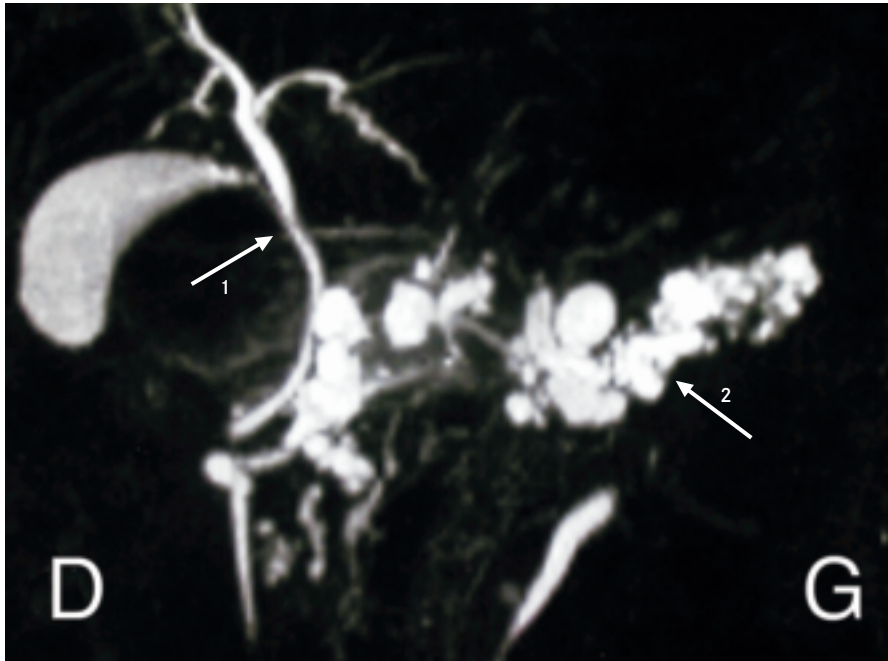


Fig. 6.5 Tumeur intracanaléaire papillaire et mucineuse du pancréas chez un patient adulte qui a ensuite subi une pancréatectomie totale. Cette image a été obtenue par imagerie par résonance magnétique (IRM) avec injection d'un produit de contraste.

1 = Canal cholédoque, 2 = Canal de Wirsung. On notera de multiples dilatations engendrées par la présence de tissu tumoral.

D = Droite, G = Gauche]

nouvelles techniques opératoires pour traiter le cancer sont encore à l'étude actuellement. Les premiers résultats de la résection du carcinome colique par voie laparoscopique semblent être prometteurs, bien qu'il faille encore étudier de façon plus approfondie certains rapports isolés qui font état de récives au niveau du site de l'orifice. L'exérèse des métastases pulmonaires périphériques peut être réalisée au moyen d'une thoracoscopie avec résection cunéiforme. Cependant, des études plus spécifiques sont nécessaires pour que la thoracoscopie et la laparoscopie soient admises parmi les interventions conventionnelles en chirurgie oncologique. En effet, il ne faut pas déroger aux principes de l'oncologie dans le seul but d'y intégrer les méthodes complexes associées aux techniques de la vidéo-endoscopie.

Ces dernières années, des techniques d'ablation non chirurgicales ont également fait leur apparition. Elles sont

conçues pour faciliter la destruction des tumeurs localisées en utilisant soit des agents chimiques, soit des agents physiques, tels que la chimio-embolisation artérielle, l'injection d'alcool, la cryothérapie, l'ablation par radiofréquences (ARF), l'électrolyse (Fig. 6.2) et la chimiohyperthermie [7]. Non seulement ces techniques peuvent être utilisées dans des traitements palliatifs, mais elles peuvent également faire partie intégrante de traitements curatifs, au sein desquels elles peuvent soit constituer une alternative thérapeutique à l'exérèse, soit être associées à la résection chirurgicale, selon le stade de la tumeur et l'état général du patient.

Actuellement, la transplantation hépatique est considérée comme la meilleure stratégie thérapeutique chez certains patients soigneusement sélectionnés et seulement atteints d'une cirrhose avec un carcinome hépatocellulaire de petite taille, circonscrit au foie (Fig. 6.3). Bien

qu'il soit encore controversé, ce nouveau mode de traitement, qui soigne à la fois la tumeur et la cirrhose, est mieux accepté dans les pays développés, et connaît un succès grandissant. Cependant, son application à grande échelle se heurte à un manque chronique de donneurs, et donc à une pénurie d'organes disponibles pour les greffes. La greffe du foie pratiquée avec des donneurs vivants apparentés est devenue une stratégie alternative précieuse pour faire face à cette pénurie importante de greffons de foie cadavériques. Cette technique a d'ailleurs été utilisée chez certains patients soigneusement sélectionnés qui présentaient un éventail limité de tumeurs du foie malignes. Dans les pays asiatiques, où les greffes de foie à partir de donneurs morts sont pratiquement inexistantes (en particulier au Japon et à Hong Kong), des centres spécialisés travaillent actuellement pour mettre progressivement cette nouvelle technique au point.

Place de la chirurgie oncologique au sein de la thérapie multimodale

La chirurgie reste le traitement de première intention pour guérir de nombreux cancers. Cependant, il est quelquefois impossible de réaliser une résection curative ou bien d'améliorer le pronostic au moyen d'une résection. Pour combler ces déficiences, des thérapies adjuvantes associant la chimiothérapie et la radiothérapie ont été mises au point. Lorsque ces thérapies sont utilisées en complément de l'intervention chirurgicale, on peut considérer qu'elles font partie intégrante de la chirurgie oncologique moderne.

La radiothérapie a été incluse dans un traitement néoadjuvant afin de permettre une amélioration du stade de certaines tumeurs telles que le carcinome rectal. Ce traitement néoadjuvant peut permettre de procéder à la résection de certaines tumeurs qui étaient inaccessibles à la chirurgie auparavant. Il est possible d'obtenir des résultats similaires dans le traitement des métastases hépatiques et colorectales mal placées et de taille importante, en utilisant la chimiothérapie pour transformer certaines lésions non-résécables en lésions résécables. La

TELEMEDECINE

En matière de traitement du cancer, les principales perspectives qu'offre la télé-médecine sont la diffusion de l'information à des fins d'assurance-qualité et le partage des ressources technologiques médicales. Internet constitue un vecteur formidable de dissémination de l'information et de la connaissance à travers le monde. Actuellement, l'utilisation systématique de la télé-médecine est limitée aux pays développés. Le recours à la télé-médecine reste sporadique dans les pays en développement car l'accès à internet y est très souvent restreint. Dans les pays développés, avec l'apparition de services internet de pointe, il est très vraisemblable que ce phénomène de partage des ressources technologiques médicales entre les différents établissements de santé prenne une ampleur considérable. Ces ressources technologiques perfectionnées peuvent inclure le télédiagnostic, la planification des soins en ligne (dans le cadre d'une radiothérapie), des services de télé-médecine tels que le traitement d'images à distance (y compris les images 3D ou les images virtuelles utilisées à des fins de formation ou de diagnostic), et enfin un deuxième contrôle des soins effectué par un système expert qui vérifie le bon déroulement des traitements. Cette seconde vérification peut améliorer les résultats de la thérapie pour un coût abordable.

A l'heure actuelle, grâce aux capacités des réseaux modernes qui ne limitent plus la quantité de données électroniques transmises, les défis majeurs que doit relever l'informatique médicale de pointe sont la gestion d'une quantité considérable d'informations et la prise en charge de l'assurance-qualité. Bien que de nombreux efforts aient été faits pour développer les dossiers médicaux électroniques, il n'existe pour l'instant aucune norme informatique reconnue (Comité européen de Normalisation, Comité technique pour l'Informatique médicale <http://www.centc251.org/>).

Dans les pays développés, la plupart des hôpitaux ont recours au traitement électronique des données pour assurer leurs prestations. Souvent, chaque département utilise son propre système d'information sur support numérique. Dans la plupart des cas, les applications informatiques de ces départements sont utilisées depuis plusieurs années, et n'offrent aucune possibilité d'interconnexion. En outre, la communication peut s'avérer impossible même au sein du système d'information de l'hôpital, en raison de protocoles de communication propriétaires. Dans la pratique, dans un même établissement de santé, les informations pertinentes concernant les patients sont diffusées dans de nombreux systèmes d'information dépourvus de fonctionnalités d'échange correctes. Certains ont tenté d'utiliser la technologie du Web pour créer

des plates-formes d'intégration avec un protocole de communication HL 7 (Health Level 7 <http://HL7.org>). Cependant, ces plates-formes présentent des inconvénients en matière de manipulation des données, de sécurité, et de rapidité d'exécution. L'intergiciel d'intégration CORBA (Common Object Request Broker Architecture, un produit de l'Object Management Group <http://www.omg.org/>) peut constituer une solution alternative, mais ses applications commerciales devront faire leurs preuves dans la pratique clinique quotidienne.

Seule une distribution à grande échelle d'infrastructures électroniques dans les établissements de santé permettra d'intégrer les bienfaits de la télé-médecine à la pratique médicale. Dans les pays développés, la mise en place progressive des dossiers patients électroniques laisse entrevoir une amélioration significative du rapport coût/efficacité des traitements et de l'assurance-qualité. Dans les pays en développement, la généralisation de l'accès à l'information disponible sur internet jouera un rôle majeur dans la diffusion de la connaissance et des normes médicales (Ricke J, Bartelink H, *Eur J Cancer* 36, 827-834, 2000 ; Wootton R ed, *European telemedicine* 1998/ 99. Kensington Publications, London 1999).

thérapie néoadjuvante peut également permettre une diminution du taux de récurrence régionale après la résection curative de carcinomes agressifs, tels que l'adénocarcinome du pancréas exocrine [8]. L'objectif de la chirurgie de cytoréduction est de retirer la plus grande partie possible de la masse tumorale. Ce type d'opération, qui consiste à éliminer des fractions importantes d'amas de cellules malignes identifiés, est appelée 'chirurgie de réduction tumorale'. Cette intervention, qui est couramment utilisée dans le traitement de première intention du cancer de l'ovaire, permet une amélioration conjointe de la survie à cinq ans et de la survie médiane chez les patientes

qui présentent des résidus tumoraux de petite taille. Cependant, il est possible que certaines de ces constatations soient dues à la sélection des patientes effectuée avant intervention, plutôt qu'à un changement dans l'évolution naturelle de la maladie provoqué par l'opération. La chirurgie de réduction tumorale est en général associée à une chimiothérapie et à une radiothérapie postopératoire. La chirurgie de cytoréduction et la chimiothérapie intrapéritonéale sont de plus en plus fréquemment utilisées dans le traitement de la carcinose péritonéale induite par un cancer de l'ovaire. Des progrès récents en matière de radiothérapie peropératoire peuvent permettre

de proposer des stratégies thérapeutiques supplémentaires aux patients atteints de tumeurs cancéreuses mal réséquées ou inaccessibles, telles que les tumeurs des voies biliaires. En effet, les cholangiocarcinomes situés au niveau des voies biliaires peuvent être traités par une thérapie adjuvante peropératoire qui consiste à placer des sources radioactives thérapeutiques après la résection, que celle-ci soit réussie ou non.

Avenir de la chirurgie oncologique

De nos jours, les pays développés disposent en règle générale de centres hospitaliers importants qui possèdent des unités d'oncologie spécialisées, ou bien

d'un réseau de centres anti-cancéreux dont les ressources en personnel et en matériel sont suffisantes. Malgré ces infrastructures, la chirurgie oncologique reste une discipline à part dans de nombreux pays, tant à l'échelon local qu'à l'échelon national.

L'adoption de nouvelles technologies dans ce domaine doit être subordonnée à

l'établissement de preuves scientifiques qu'elles sont efficaces sur le patient et qu'elles offrent un rapport coût / efficacité supérieur à celui des techniques actuelles. Durant la phase d'évaluation, ces technologies doivent seulement être utilisées dans le cadre d'essais cliniques multicentriques, sous la surveillance accrue des oncologues. Le respect de ces

consignes permettra à la fois de veiller à l'amélioration constante du résultat des traitements, et de maîtriser les coûts de prise en charge du cancer [2].

REFERENCES

1. Vetto J, ed. (1999) *Current Practice and Therapy in Surgical Oncology*, Hagerstown, MD, Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
2. Feig BW, Berger DH, Fuhrman GM, eds (1998) *The M.D. Anderson Surgical Oncology Handbook*, Hagerstown, MD, Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
3. Mion F, Grozel L, Boillot O, Paliard P, Berger F (1996) Adult cirrhotic liver explants: precancerous lesions and undetected small hepatocellular carcinomas. *Gastroenterology*, 111: 1587-1592.
4. Bremers AJ, Rutgers EJ, van de Velde CJ (1999) Cancer surgery: the last 25 years. *Cancer Treat Rev*, 25: 333-353.
5. Fisher B (1999) From Halsted to prevention and beyond:

advances in the management of breast cancer during the twentieth century. *Eur J Cancer*, 35: 1963-1973.

6. Berry DP, Maddern GJ (2000) Other in situ ablative techniques for unresectable liver tumours. *Asian J Surg*, 23: 22-31.
7. Luck AJ, Maddern GJ (1999) Intraoperative abdominal ultrasonography. *Br J Surg*, 86: 5-16.
8. Partensky C, Maddern GJ (1999) Pancreatectomy after neoadjuvant chemoradiation for potentially resectable exocrine adenocarcinoma of the pancreas. In: Mornex F, Mazoner, JJ, Droz, JP, Marty, M eds, *Concomitant Chemoradiation: Current Status and Future*, Paris, Elsevier.

SITES INTERNET

Society of Surgical Oncology (USA):
<http://www.surgonc.org>

European Society for Surgical Oncology:
<http://www.esso-surgeonline.be/>

World Federation of Surgical Oncology Society:
<http://www.wfsos.com/>

On-line Medical Dictionary (CancerWeb):
<http://cancerweb.ncl.ac.uk/omd/>

RADIOTHERAPIE

RESUME

> Pour une prise en charge optimale des patients atteints de cancer, la radiothérapie est un outil fondamental. Son efficacité dépend de facteurs techniques, tels que la nature et les paramètres du faisceau d'irradiation, mais également de facteurs biologiques, comme l'impact de l'hypoxie et de la prise de médicaments sur la radiosensibilité de la tumeur.

> A l'échelle nationale, la radiothérapie est la clef de voûte des stratégies de lutte contre le cancer. Le recours à la radiothérapie exige une planification à long terme des traitements, et un inventaire approprié des moyens médicaux disponibles.

> Dans de nombreux cas, un patient atteint de cancer peut être traité de manière efficace et complète par radiothérapie, sans recourir à une technologie sophistiquée, et pour un coût modéré.

A l'heure actuelle, on estime que sur l'ensemble des cas de cancer diagnostiqués à travers le monde, 50 % des patients pourraient tirer parti de la radiothérapie à une étape ou à une autre de l'évolution de leur maladie. La radiothérapie pourrait soit faire partie d'un traitement radical à visée curative, soit être utilisée au sein d'une thérapie palliative afin de soulager la douleur ou d'autres symptômes. Traiter des patients par radiothérapie implique de prévoir longtemps à l'avance la construction d'installations spécifiques, mais également l'embauche de médecins, de radiophysiciens et de techniciens spécialisés [1]. Dans de nombreuses parties du monde, bien que le coût de modernisation des infrastructures soit bel et bien compris dans le tarif de bon nombre de prestations de santé, les performances des installations de radiothérapie sont très médiocres. Dans les dix prochaines années, la situation devrait s'améliorer de façon significative à l'échelle de la planète, grâce à la fiabilité croissante des équipements de radiothérapie modernes et à la baisse du prix des infrastructures connexes de planification informatisée des traitements.

Radiobiologie

La radiobiologie est définie comme l'utilisation de radiations ionisantes sur une pathologie maligne à des fins thérapeutiques. Les appareils à rayons X de haute énergie modernes génèrent des rayonnements jusqu'à cent fois plus pénétrants que ceux qui sont utilisés en radiodiagnostic. Ces rayonnements peuvent prendre la forme de faisceaux étroits, concentrés sur des régions du corps bien précises, ce qui permet de traiter des tumeurs situées en profondeur en n'irradiant que de façon infime les tissus sains avoisinants. Bien que la majorité des traitements administrés de cette façon soient à base de rayons gamma ou de rayons X, les accélérateurs d'électrons et les accélérateurs de particules permettent également de délivrer des doses de radiations ionisantes. Les fondements biologiques de l'effet thérapeutique des rayonnements ont fait l'objet d'études approfondies à la fois dans des cultures cellulaires et sur des tumeurs animales. Dans la plupart des cas, le dosage de la radiothérapie clinique s'effectue sur la base de l'expérience des praticiens plutôt que grâce à la modélisation biologique, bien que les examens effectués en laboratoire permet-

tent d'établir des corrélations. En raison de l'hétérogénéité considérable des tumeurs rencontrées, il est très difficile de formuler un pronostic définitif quant à leur évolution.

Après avoir administré des doses de rayonnements différentes, certains radiothérapeutes ont utilisé des courbes de survie cellulaire afin de déterminer la meilleure méthode pour améliorer la sélectivité des rayonnements entre les cellules malignes et les cellules saines. Les radiations endommagent considérablement l'ADN, mais la plupart



Fig. 6.6 Représentation schématique de l'intérieur d'un accélérateur linéaire. Le guide d'ondes permet d'augmenter la vitesse des électrons avant qu'ils n'atteignent leur cible ©Varian Medical Systems.



Fig. 6.7 Préparation d'un patient à un traitement de radiothérapie sur un accélérateur linéaire moderne. © Varian Medical Systems © Varian Medical Systems.

Type de matériel	Energie du rayonnement	Rendement 50% (profondeur à laquelle l'ionisation produite par le faisceau d'électrons est de 50%)	Coût approximatif de l'appareil (en millions de dollars américains)
Orthovoltage	50-250 KeV	4 cm	0,2
Télécobalt	1,25 MeV	9 cm	0,6
Accélérateur linéaire	4-20 MeV	15 cm	1,0
Accélérateur de particules	4-20 MeV	5-20 cm	20 - 50

Tableau 6.4 Caractéristiques techniques des appareils de radiothérapie

des cellules parviennent à le réparer (*Activation des agents cancérigènes et réparation de l'ADN* p. 89). Le taux de destruction de l'ADN dépend du type de rayonnement utilisé et augmente en présence d'oxygène. Or, la plupart des tumeurs sont hypoxiques, tout simplement parce que leur croissance a créé des besoins en oxygène supérieurs à leur apport sanguin (*Invasion et métastase* p. 121), ce qui les rend moins radiosensibles. Les différentes techniques utilisées pour surmonter cette difficulté, telles que l'utilisation d'oxygène hyperbare, la neutronthérapie ou bien l'utilisation de sensibilisateurs de cellules hypoxiques, ne sont que des solutions partielles. Il est vraisemblable que plus notre compréhension des mécanismes de génétique moléculaire du cancer sera approfondie,

plus l'on pourra anticiper les effets des radiations de façon précise. Cela permettra de mettre en place des protocoles d'irradiation et des dosages plus adaptés, mais aussi de les personnaliser davantage, d'améliorer leur efficacité et de réduire leur toxicité.

Matériel nécessaire

Réaliser une radiothérapie nécessite un matériel hétérogène et sophistiqué [2]. En radiothérapie, l'énergie du rayonnement détermine le pouvoir de pénétration du faisceau et se mesure en électronvolts (Ev). L'équipement de base est un appareil d'orthovoltage qui émet des rayonnements de faible énergie et qui n'est autre qu'un simple appareil de radiodiagnostic amélioré. Il est capable de générer un faisceau d'une

énergie maximum de 250 KeV. Cependant, l'utilisation d'un tube à rayons X standard pour produire un faisceau de plus haute énergie n'est pas sans poser des problèmes, car le faisceau fait chauffer la cible (à savoir l'élément qui génère des rayons X lorsqu'il est soumis au bombardement électronique). Malgré des systèmes de refroidissement par eau élaborés, la cible se détériore rapidement lorsque l'on utilise des tensions plus élevées. Bien que la pénétration de ces rayonnements de faible énergie ne soit que de 1-4 cm, ils sont efficaces dans le traitement des cancers superficiels de la peau et le traitement palliatif des métastases osseuses. L'utilisation, par le passé, de plusieurs champs d'irradiation en ortho-voltage pour traiter les tumeurs profondes a provoqué des effets secondaires graves, tels que des réactions cutanées sévères et l'irradiation d'un volume important de tissu sain.

La radiothérapie isotopique fait appel à des sources de rayonnement gamma et génère des faisceaux de plus haute énergie. A l'origine, on utilisait des sources de radium, mais celles-ci ont été remplacées par des sources de cobalt. Les télécobalts peuvent produire une énergie de 1.25 MeV et sont extrêmement fiables. En effet, la source de cobalt est logée dans une boîte en plomb équipée d'un volet électrique, et la seule source de panne possible est une dysfonction du mécanisme d'obturation. Cependant, l'utilisation des télécobalts engendre des problèmes de radioprotection, car les sources de cobalt doivent être changées tous les cinq ans en raison de la dégradation des matériaux radioactifs. En outre, des incidents surprenants se sont produits dans les pays en développement où des têtes de cobalt volées ont été revendues comme de la simple ferraille, ce qui a entraîné la fabrication de mobilier domestique et de meubles de bureau hautement radioactifs.

De nos jours, les accélérateurs linéaires (Fig. 6.7) constituent la référence absolue en matière de radiothérapie. La vitesse des électrons augmente lorsqu'ils traversent un guide d'ondes linéaire d'à peu près un mètre de long, puis ils viennent frapper une cible qui transforme leur énergie cinétique en rayons X. De tels appareils peuvent produire de façon fiable des faisceaux dont l'énergie maximale peut atteindre 20 MeV. Ces

Type de tumeur	Dose totale Gray (Gy)	Durée de traitement (semaines)	Fractionnement (Dose (Gy) par fraction)
Cancer de la prostate	64	6	32 (2)
Glioblastome	60	6	30 (2)
Cancer de l'oesophage	60	6	30 (2)
Cancer du larynx	60	6	30 (2)
Tumeur de l'hypophyse	50	5	25 (2)
Cancer du poumon	50	4	20 (2.5)
Maladie de Hodgkin	40	4	20 (2)
Métastases osseuses	8	1	1 (8)

Tableau 6.5 Le traitement par radiothérapie est adapté à certains types de cancer

faisceaux traversent directement la surface de la peau et ne provoquent que très peu, voire pas du tout de réactions cutanées. Il est nécessaire d'utiliser plusieurs faisceaux pour que les tumeurs profondes reçoivent une dose maximale de radiations, et que les tissus sains ne soient que faiblement irradiés. La quantité d'énergie transmise par chaque faisceau diminue au fur et à mesure qu'ils pénètrent dans les tissus. Grâce à l'appareillage moderne et aux infrastructures de planification informatisée des traitements, l'utilisation de trois champs permet généralement une excellente répartition de la dose de radiothérapie dans la plupart des régions du corps. Les caractéristiques des rayonnements et les coûts des appareils de radiothérapie figurent dans le Tableau 6.4.

Le processus par lequel le radiothérapeute détermine le volume tumoral à irradier est appelé 'planification'. Les informations obtenues grâce aux examens cliniques, aux radiographies simples, à la tomodynamométrie, et à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sont utilisées pour définir le volume cible sur lequel un rayonnement à haute dose sera administré. On utilise un simulateur (en d'autres termes un appareil de diagnostic possédant les mêmes caractéristiques qu'un appareil de traitement) pour vérifier que le repérage anatomique du volume cible est juste. Dans de nombreux cas, la planification des traitements par tomodynamométrie permet de repérer le

volume tumoral en réalisant un marquage directement sur les clichés effectués.

Lors d'une irradiation en petits champs très précis, comme dans le traitement des tumeurs de l'hypophyse ou du larynx, il est nécessaire d'utiliser un système de contention. Il s'agit d'un masque fin en Plexiglas, conçu pour s'adapter au visage de chaque patient et sur lequel des marques ont été faites au niveau des points d'entrée et de sortie. De cette façon, la balistique de l'irradiation est reproduite à l'identique d'un jour sur l'autre. Ceci permet d'éviter les imprécisions dues aux légers changements de position du patient et aux modifications du contour ou de la forme de la peau engendrées par une éventuelle perte de poids au cours de la thérapie. La radiothérapie radicale est en général administrée de façon fractionnée, par petites doses quotidiennes, cinq jours par semaine. Cela permet de délivrer une dose létale à la tumeur, tout en donnant aux tissus sains le temps de se régénérer et de réparer les lésions provoquées à leur ADN par les rayonnements.

Les avantages comparés des télécobalts par rapport aux accélérateurs linéaires font souvent l'objet de discussions. Par le passé, il y a eu pas mal d'inquiétudes dans les pays en développement concernant le coût des accélérateurs linéaires, leur fiabilité et leur nécessité médicale [3]. Dans les pays développés, les accélérateurs linéaires sont devenus des instruments de travail privilégiés en radiothérapie, grâce à la construction de réseaux informatiques

nationaux, voire internationaux, et à des progrès techniques récents en matière de collimation des faisceaux, de radiothérapie conformationnelle et de modélisation. Bien que certains tiennent encore les télécobalts pour des instruments efficaces [4], la plupart des organismes considèrent que les accélérateurs linéaires représentent l'avenir de la radiothérapie [5], y compris le Royal College of Radiologists britannique.

Dosimétrie

L'irradiation peut être mesurée de différentes façons. Dans les premiers temps, pour évaluer grossièrement la dose reçue, on utilisait le dosimètre photographique. On surveillait l'apparition d'un érythème cutané et on mesurait l'effet des rayonnements sur des pastilles de produits chimiques déposées sur la peau. Puis, en 1937, on créa le 'Roentgen' qui représentait l'énergie du faisceau telle qu'elle était mesurée dans une chambre d'ionisation. Cependant, cette unité de mesure ne reflétait pas la dose absorbée par le volume cible chez le patient. Le 'Rad' fut la première unité de dose absorbée ; 1 Rad représentait alors l'équivalent de 100 Ergs d'énergie absorbée par gramme de tissu. Actuellement, on utilise une unité de mesure provenant du système SI (Système International), le Gray (Gy), qui est égal à 100 Rads. Très souvent, l'unité utilisée pour le fractionnement des doses est le centi-Gray (cGy), l'équivalent de 1 Rad. Même à dose égale, les différents types de

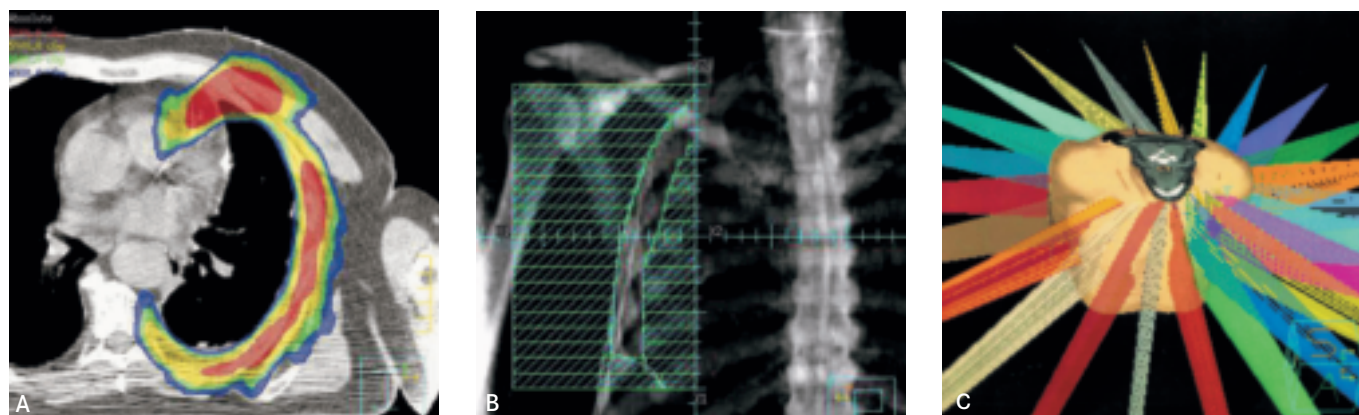


Fig. 6.8 Traitement par radiothérapie conformationnelle d'un mésothéliome de la plèvre. A Distribution de la dose calculée en coupe axiale ou en coupe transversale. B Exemple de cliché vu de la source ou BEV (Beam's Eye View). Sous cet angle de portique caractéristique, le champ d'irradiation vu de la source possède une forme en croissant qui s'adapte au volume cible. C Plusieurs faisceaux vus de la source formant un seul champ de rayons X qui décrit un arc et se conforme au volume cible ©Varian Medical Systems]

CANCEROLOGIE ET FORMATION MEDICALE

La déclaration d'Edimbourg de 1988 (World Conference on Medical Education, Lancet, 2 : 464, 1988) avait pour but de changer le programme des facultés de médecine pour que celles-ci 'reflètent véritablement les besoins spécifiques de la société qui les entoure'. Or on assiste actuellement à une aggravation généralisée des chiffres du cancer dans le monde et à un alourdissement de la charge de travail des professionnels de la santé. Cette recrudescence des cas de cancers incite les gouvernements à intensifier la lutte contre cette maladie, et cela doit se traduire par une meilleure formation des étudiants de médecine en cancérologie. Or, la monographie de l'Union internationale contre le Cancer (UICC) (Robinson E et coll. Cancer Education for Undergraduate Medical Students : Curricula from Around the World, UICC, Genève, 1994) fait état des préoccupations mondiales au sujet de la formation en cancérologie des étudiants en médecine, et fournit une série de programmes types.

En effet, dans les facultés de médecine, la plupart des programmes de formation sont encore organisés pour répondre aux

besoins de disciplines ou de départements traditionnels plutôt qu'à ceux de la collectivité ou des patients. Cela gêne la mise en place d'un enseignement clinique interdisciplinaire, structuré en fonction des différents types de prestations de santé. En outre, cette organisation empêche l'intégration dans les programmes des nouvelles connaissances en biologie et en épidémiologie du cancer, mais également de traitements plus efficaces. Les enseignants de médecine soulignent que l'expérience des étudiants joue un rôle tout à fait déterminant dans la façon dont ils appréhendent le cancer tout au long de leur existence. Il est possible que la formation qu'ils suivent en troisième cycle ne soit pas en mesure de faire évoluer leurs premières impressions de façon significative. Dans de nombreux cas, la seule formation spécifique en cancérologie que reçoivent les médecins est celle qui est dispensée au cours de leurs études. Cela tient en partie à ce qu'aucune des structures pédagogiques de troisième cycle n'est directement responsable des cours sur la prise en charge et la lutte contre le cancer. Or, de toute évidence, il est essentiel que les étudiants en médecine soient formés convenablement en

cancérologie. La déclaration conjointe de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) et de l'Union internationale contre le Cancer (UICC), qui proclame que 'dans la plupart des pays, il y a un décalage considérable entre les taux de guérison réels de certains cancers et les taux de guérison maximums obtenus en utilisant les données actuelles de la science' donne à réfléchir (Undergraduate Education in Cancer, UICC/WHO Workshop in Geneva, 1981). Pour réformer l'enseignement de la cancérologie dans les facultés de médecine, une des premières mesures importantes consiste à créer un comité de formation en cancérologie, ou bien à nommer un coordinateur des cours de cancérologie dans toutes les IUFR (Instituts Universitaires de Formation et de Recherche). Enfin, dans les domaines de la biologie du cancer, mais aussi de la prévention, du diagnostic, du traitement et du contrôle des symptômes de cette maladie, une réorganisation du programme existant, avec l'introduction d'un apprentissage par type de problème rencontré permettrait de pallier bon nombre des carences soulignées dans les rapports sur la formation en cancérologie des étudiants en médecine.

rayonnements ont des effets biologiques distincts sur les tissus, qu'il s'agisse de rayons X d'énergies différentes ou bien de rayonnements à base de neutrons ou de particules ionisantes. Il faut donc tenir compte de cette spécificité dans le calcul des normes de radioprotection. L'unité de mesure utilisée pour la radioprotection est le "Sievert". Le Sievert est le produit de la dose absorbée en centi-Grays et d'un facteur de qualité Q qui est égal à 1,0 pour la plupart des rayons X, à 10 pour les neutrons, et à 20 pour les particules alpha.

Lorsque qu'une radiothérapie est prescrite, le choix de la période de traitement, le fractionnement des doses, et le volume tumoral à traiter sont tous interdépendants. En radiothérapie radicale, de nombreux plans de traitement sont élaborés sur la base d'une dose d'approximativement 60 Gy administrée en 30 fractions quotidiennes de

2 Gy chacune, du lundi au vendredi, pendant six semaines. Lors d'un traitement palliatif, une dose totale moindre peut être subdivisée en fractions beaucoup plus importantes sur une période courte. En effet, une fraction unique et substantielle de 8 Gy peut permettre de soulager les douleurs osseuses. Lorsque l'on augmente la dose par fraction, cela altère davantage les tissus sains car ceux-ci ont moins de temps pour effectuer les processus de réparation habituels. Par conséquent, les effets biologiques produits par la même dose totale sont beaucoup plus importants si celle-ci est administrée sur une période courte que si elle est délivrée sur une période longue. Plusieurs formules complexes ont été élaborées afin de mettre en relation l'étalement et le fractionnement de la dose. Le radiothérapeute adapte le dosage en fonction du type de tumeur, de la nature du traitement (radical ou palliatif) mais aussi

du volume et des caractéristiques du tissu sain soumis aux rayonnements (Tableau 6.5). La quantité totale de rayonnements tolérée varie considérablement d'une région du corps à l'autre. En effet, après l'exposition à des rayonnements, les capacités de réparation de certains types de tissus corporels sont médiocres. Les tissus les plus sensibles sont le cristallin, la moelle épinière, le poumon, le rein, et l'intestin grêle. Pour éviter de les irradier, il est souvent nécessaire d'élaborer des plans de traitement perfectionnés en fonction de l'état général du patient et de ses chances de guérison. Plus récemment, en radiothérapie conformationnelle, l'utilisation de plans de traitement dont les champs d'irradiation s'adaptent parfaitement à la forme de la tumeur s'est répandue (Fig. 6.8). Ces plans permettent de réduire la toxicité sur les tissus sains, d'obtenir une augmentation progressive de la dose réelle

administrée sur le site tumoral, et ainsi d'améliorer les chances d'éradication, en l'absence de métastase.

Brachythérapie

Ce terme signifie littéralement 'traitement à courte distance'. On l'emploie pour désigner des techniques dans lesquelles une source radioactive est placée directement 'dans ou au contact' d'une tumeur. De tels systèmes s'avèrent très efficaces dans le traitement du cancer du col de l'utérus. Le cancer du col est fréquent dans de nombreux pays en développement, et si une meilleure éducation à la santé pouvait inciter les femmes à consulter plus tôt, elles seraient plus nombreuses à guérir de ce cancer grâce à cette technique de traitement relativement peu sophistiquée. Dans le principe, des sources de césium ou d'un autre isotope sont placées directement dans l'utérus avec un supplément de matériel radioactif placé dans la cavité vaginale. De cette façon, une irradiation

de haute intensité en forme de poire est délivrée sur une période de deux à trois jours. Il existe des systèmes plus sophistiqués dans lesquels l'isotope, sous forme de billes de cobalt ou d'iridium, est inséré grâce à un système hydraulique, réduisant ainsi l'exposition du personnel et de l'entourage à l'irradiation. Les fils d'iridium 191 sont flexibles et peuvent être facilement insérés dans les tumeurs de la langue, de la muqueuse buccale, de l'anus et du sein. Ce système permet de délivrer de très hautes doses d'irradiation au site précis de la tumeur. Les fils restent en place pendant 3 à 5 jours, et les résultats obtenus sont aussi bons que ceux observés avec des systèmes de radiothérapie externe beaucoup plus coûteux.

Effets secondaires de la radiothérapie

La plupart des patients tolèrent relativement bien la radiothérapie. Les problèmes proviennent essentiellement de la sensibilité

intrinsèque du tissu normal inévitablement présent dans le champ de traitement. Les membranes muqueuses deviennent oedémateuses et douloureuses, et dans certains cas extrêmes, la réaction cutanée aboutit à une ulcération et laisse des cicatrices. L'irradiation abdominale entraîne une entérite et des diarrhées. Faiblesse générale et vomissements constituent les effets secondaires aigus de la radiothérapie. La plupart de ces problèmes peuvent être surmontés grâce à des soins infirmiers et aux médicaments permettant de soulager les vomissements, les migraines, les diarrhées et les oedèmes. La prestation d'une radiothérapie de qualité exige un travail d'équipe de toute une série de professionnels afin de d'augmenter les bénéfices du traitement et d'en réduire les effets secondaires.

REFERENCES

1. Porter A, Aref A, Chodounsky Z, Elzawawy A, Manatrakul N, Ngoma T, Orton C, Van't Hooft E, Sikora K (1999) A global strategy for radiotherapy: a WHO consultation. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*, 11: 368-370.
2. Price P, Sikora K, eds (2000) *Treatment of Cancer, 4th Edition*, London, Chapman and Hall.
3. Borras C, Stovall J, eds (1993) *Design Requirements for Megavoltage Radiotherapy X-Ray Machines for Cancer*

Treatment in Developing Countries, New Mexico: Los Alamos Laboratories.

4. Van Dyk F, Battista J (1996) Cobalt 60: an old modality, a renewed challenge. *Curr Oncol* 3: 23-34.
5. Royal College of Radiologists (1998) *Equipment, Workload and Staffing for Radiotherapy in the UK*, London

SITES INTERNET

- International Society of Radiology:
<http://www.isradiology.org>
- The Royal College of Radiologists (UK):
<http://www.rcr.ac.uk>
- European Association and Congress of Radiology:
<http://www.euro-rad.org>
- Cancer BACUP (UK): Understanding Radiotherapy:
<http://www.cancerbacup.org.uk/info/radiotherapy.htm>

ONCOLOGIE MEDICALE

RESUME

- > L'efficacité des chimiothérapies varie beaucoup selon la malignité des tumeurs. Certains cancers, tels que les séminomes testiculaires, les leucémies et les lymphomes malins, répondent très bien au traitement, tandis que les tumeurs cérébrales (glioblastomes), pulmonaires et pancréatiques font partie des tumeurs les moins sensibles.
- > L'OMS a établi une liste des médicaments anticancéreux essentiels.
- > Les médicaments sont généralement utilisés en association; celle-ci est choisie et améliorée progressivement grâce à des essais cliniques randomisés.
- > L'efficacité des médicaments est limitée par une résistance intrinsèque ou induite.
- > La plupart des médicaments utilisés actuellement inhibent la synthèse de l'ADN et/ou la division cellulaire, provoquant ainsi l'apoptose. Des médicaments agissant sur les voies signalétiques spécifiques des tumeurs sont actuellement à l'étude. Parmi eux, on peut citer le Gleevec (ou Glivec), un inhibiteur de la tyrosine-kinase utilisé dans le traitement des tumeurs stromales et des leucémies myéloïdes aiguës.
- > La thérapie génique et certaines stratégies inédites d'immunothérapie font partie des nouvelles approches, mais les résultats cliniques obtenus jusqu'ici sont très décevants

CHIMIOTHERAPIE

La chimiothérapie a été utilisée pour la première fois dans le traitement du cancer en 1943, à la suite de l'observation d'une leucopénie (réduction du nombre de leucocytes) chez le personnel militaire exposé au gaz moutarde après l'explosion d'un cuirassé dans le port de Bari. Cet

agent alcoylant fut adapté à une administration intraveineuse et engendra des réactions spectaculaires, mais de courte durée, chez les patients atteints d'un lymphome ou d'une leucémie. D'autres agents suivirent (inhibiteurs de l'acide folique et de la pyrimidine) et la taille de l'arsenal augmenta rapidement. Etant donné qu'une résistance au médicament était observée lorsque celui-ci était utilisé seul, la polychimiothérapie est devenue la norme. Au cours des années 1950 et 1960, le traitement des leucémies, des lymphomes et des choriocarcinomes a connu des avancées majeures et bon nombre de patients ont été complètement guéris. De nouveaux médicaments ont été découverts suite à d'importants programmes de criblage : vinca-alcaloïdes de la pervenche, anthracyclines extraites des champignons, et dérivés du platine issus des expériences portant sur les effets des courants électriques sur la croissance des bactéries. C'est au cours des années 1970 et 1980 que sont apparues des associations médicamenteuses utilisées dans le traitement du cancer testiculaire et de plusieurs tumeurs malignes de l'enfant. Ainsi, la chimiothérapie est aujourd'hui utilisée pour traiter des tumeurs malignes pédiatriques, des tumeurs des cellules

germinales (*Cancers de l'appareil génital masculin*, p. 210) et certains types de lymphomes (*Lymphomes*, p. 242). La chimiothérapie peut être administrée avant une opération chirurgicale (traitement néoadjuvant) pour faciliter la résection et empêcher l'apparition de métastases, ou



Fig. 6.9 Les agents chimiothérapeutiques injectables sont disponibles sous forme d'ampoules (photo) ou dans des seringues prêtes à l'emploi.

Taux élevé de réponse complète	Taux élevé de réponse complète	Faible taux de réponse complète
Taux de guérison élevé	Taux de guérison faible	Taux de guérison faible
Maladie de Hodgkin	Leucémie myeloïde aiguë	Cancer du poumon non à petites cellules
Leucémie lymphoblastique aiguë	Cancer du sein	Cancer du côlon
Cancer du testicule	Cancer de l'ovaire	Cancer de l'estomac
Choriocarcinome	Cancer du poumon à petites cellules	Cancer de la prostate
Cancer de l'enfant	Sarcome	Cancer du pancréas
Lymphome de Burkitt	Myélome	Glioblastome

Tableau 6.6 Chimiothérapie et cancers avancés : situation actuelle.

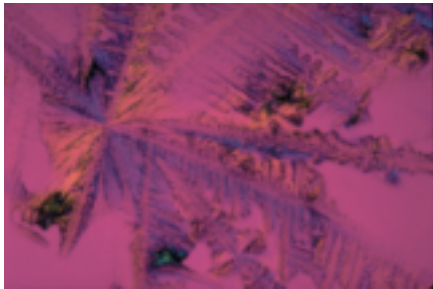


Fig. 6.10 Cristaux de cisplatine : depuis l'introduction des chimiothérapies à base de cisplatine, plus de 90% des patients atteints de tumeurs à cellules germinales à un stade avancé peuvent être guéris.

après une chirurgie de réduction tumorale (traitement adjuvant) pour réduire le risque de récidive à long terme. En ce qui concerne les cancers du sein et du côlon, l'efficacité de la chimiothérapie adjuvante a été prouvée par des essais randomisés à grande échelle suivis de méta-analyses poussées [1]. Il est évident que la chimiothérapie contribue à améliorer la qualité de vie des patients en palliant les symptômes et la douleur, même en l'absence de gain de survie.

De nouveaux médicaments ont été lancés et des associations inédites ont vu le jour. Toutefois, de nombreux défis restent à relever (Tableau 6.6). Malgré la mise au point souvent coûteuse de bon nombre d'agents nouveaux, les avantages en termes de taux de guérison restent faibles. L'association de chimiothérapies lourdes à des greffes de moelle osseuse et l'utilisation de facteurs de croissance médullaire, de thérapies biologiques telles que les anticorps monoclonaux ou les cytokines ont eu des résultats globaux peu satisfaisants tout en entraînant des dépenses considérables. L'oncologie médicale est principalement soutenue par les Etats-Unis, qui dépensent 60% du budget mondial consacré aux traitements anticancéreux, mais dont le nombre de patients cancéreux ne représente que 4% de la population (Fig. 6.11). Il existe d'énormes différences culturelles en matière d'utilisation de la chimiothérapie. Ainsi, des médecins formés aux Etats-Unis préconisent des schémas agressifs chez des patients qui, dans d'autres pays, ne

bénéficieraient que de soins palliatifs. Cette situation est à la source d'un véritable dilemme pour les responsables des budgets consacrés aux soins de santé. Par exemple, l'utilisation du paclitaxel chez les patientes souffrant d'un cancer du sein métastatique prolonge la survie de six mois, pour un coût de 12 000 dollars. Dans bon nombre de pays, cette somme serait largement supérieure aux coûts globaux des soins de santé pour la vie entière d'un patient cancéreux. Toutefois, la pression exercée pour promouvoir l'utilisation de spécialités pharmaceutiques onéreuses est énorme. Les conférences, les voyages et autres événements de formation financés par l'industrie pharmaceutique sont rarement le véritable reflet d'une définition efficace des priorités du traitement du cancer dans les pays les plus pauvres.

Base biologique

Les structures moléculaires des médicaments actuellement utilisés dans le cadre des chimiothérapies anticancéreuses sont très diverses. Les médicaments anticancéreux se caractérisent par leur toxicité pour les cellules en division et peuvent, par conséquent, entraîner la mort de celles-ci. Bon nombre d'agents au(x) mécanisme(s) d'action relativement clair(s) influencent les processus biologiques nécessaires à la division cellulaire, en particulier la synthèse de l'ADN ou de l'ARN (Fig. 6.12). Les antimétabo-

lites inhibent la synthèse des précurseurs de l'acide nucléique. Ainsi, le méthotrexate inhibe la dihydrofolate-réductase, limitant donc la synthèse de l'acide folique sous forme réduite nécessaire à la production des purines et des pyrimidines. Le 5-fluorouracile et la cytarabine sont des agents similaires. Après la synthèse, le traitement macromoléculaire de l'ADN dépend des topo-isomérases; ces enzymes sont inhibées de manière spécifique par un certain nombre de classes médicamenteuses, telles que les anthracyclines (doxorubicine, daunorubicine et épirubicine), les épipodophylotoxines (étoposide et téniposide) et les camptothécines (irinotecan et topotecan). Certains médicaments altèrent la structure de l'ADN mature: c'est le cas des agents alcoylants (cyclophosphamide, chlorambucil et procarbazine) et des dérivés du platine (cisplatine et carboplatine). Le fonctionnement du fuseau mitotique est influencé de diverses manières par les vinca-alcaloïdes (vincristine et vinblastine) et les taxanes (paclitaxel et composés apparentés). Les agents hormonaux tels que le tamoxifène agissent sur la prolifération des cellules sensibles aux hormones et sont donc efficaces dans le traitement du cancer du sein. Toutefois, très souvent, les mécanismes pharmacologiques tels que ceux décrits ci-dessus ne justifient pas les différences marquées observées dans la réponse de certains types de tumeurs aux divers agents utilisés, et dont les mécanismes restent inconnus.

Les médicaments cytotoxiques sont souvent liés à une pharmacorésistance. Les tumeurs (affectant un tissu sain) peuvent présenter une résistance intrinsèque ou acquérir cette résistance à la suite du traitement. On peut penser que cette résistance concerne des médicaments dont la structure est similaire, mais elle s'étend souvent à plusieurs classes d'agents dont les structures n'ont rien de commun (voir encadré: *Résistance à la chimiothérapie anticancéreuse*, p. 293). Bon nombre d'études expérimentales ont étudié ce phénomène en sélectionnant des populations cellulaires capables de proliférer en présence d'une forte concen-

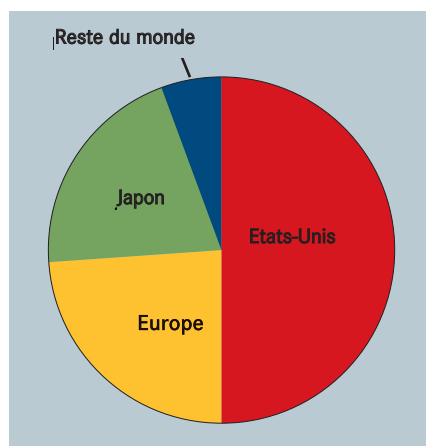


Fig. 6.11 Marché mondial des médicaments anticancéreux.

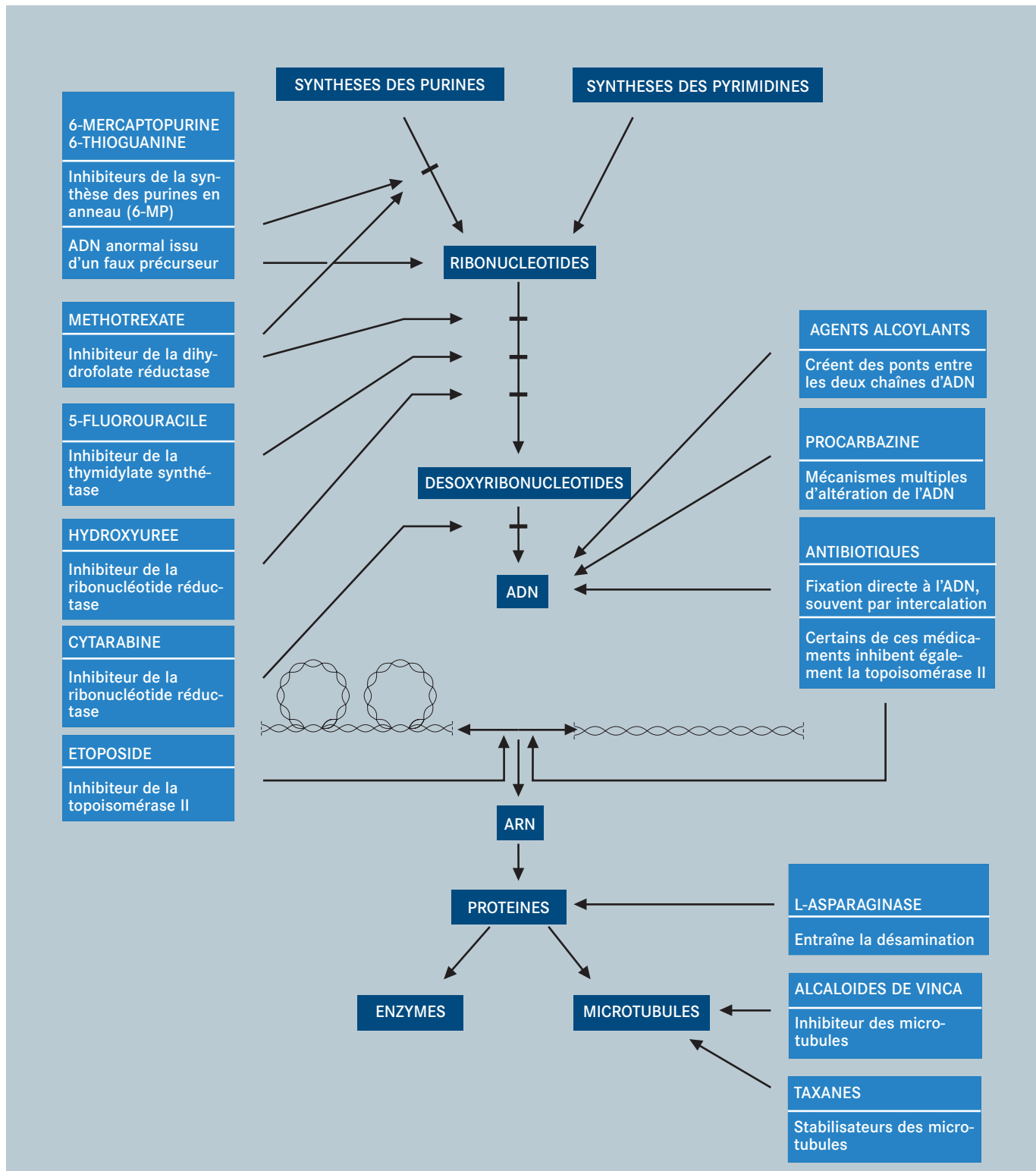


Fig. 6.12 Vue d'ensemble des mécanismes et des sites d'action de certains agents chimiothérapeutiques anticancéreux

Sensibilité au traitement (par ordre décroissant d'efficacité)	Cancer
Catégorie 1	Cellules germinales, leucémies, lymphomes, choriocarcinomes
Catégorie 2	Sein, colorectal, ovaire, ostéosarcome, sarcome d'Ewing, tumeur de Wilms
Catégorie 3	Poumon, vessie, prostate, estomac, col utérin
Catégorie 4	Tête et cou
Catégorie 5	Foie, mélanome, pancréas, cerveau, rein, thyroïde

Tableau 6.7 Classement des cancers selon l'efficacité de la chimiothérapie

tration médicamenteuse. Même si l'on a observé des processus impliqués dans ce phénomène, tels que la production de la protéine 1 multirésistante (qui induit le transport du médicament hors des cellules), on cherche toujours à déterminer dans quelle mesure ces processus limitent les réponses des patients.

Prestation des soins

De plus en plus, les chimiothérapies peuvent être administrées en hôpital de jour ou en ambulatoire. Ces solutions permet-

tent de réduire les coûts et ont la préférence de la plupart des patients et de leur famille. L'objectif du traitement doit être défini de manière réaliste avant sa mise en œuvre. Il faut considérer l'ensemble des facteurs pronostiques suivants: stade de la maladie, localisation des métastases, état général du patient, degré d'acceptation des effets toxiques probables du traitement et existence des installations nécessaires au traitement des complications. Pour pouvoir mesurer la réponse aux traitements, il est essentiel

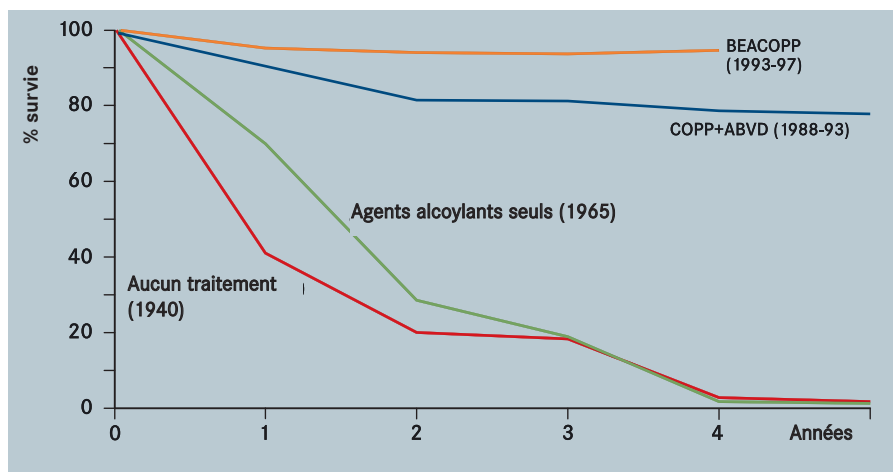


Fig. 6.13 Les polychimiothérapies sont plus efficaces qu'un agent unique dans le traitement de la maladie de Hodgkin. (ABVD = adriamycine [doxorubicine], bléomycine, vinblastine et dacarbazine; BEACOPP = bléomycine, étoposide, adriamycine [doxorubicine], cyclophosphamide, oncovine [vincristine], procarbazine et prednisone ; COPP = cyclophosphamide, oncovine [vincristine], procarbazine et prednisone).

de noter avec soin le degré auquel des localisations clés sont atteintes. Bien qu'une tumeur donnée puisse être éradiquée dans certaines circonstances, il est impossible de guérir tous les patients souffrant de cette tumeur. Le rapport entre les risques et les bénéfices doit être discuté avant le traitement. Les patients cancéreux disposent de plus en plus d'informations sur leur maladie et les traitements possibles. Une évaluation honnête du rapport coût-efficacité est essentielle dans les pays où le coût global du traitement est à la charge du patient. La chimiothérapie anticancéreuse implique de pouvoir accéder à des laboratoires pour surveiller au moins la numération globulaire, les fonctions hépatique et rénale, ainsi que les marqueurs tumoraux. Les chimiothérapies administrées sous la supervision d'une infirmière sont très efficaces et appréciées des patients. Des protocoles clairs doivent être mis en place et adaptés aux circonstances particulières. Pour bon nombre de cancers guérissables, le premier traitement est le plus important. Toute diminution des doses, tout retard ou changement de médicament peut avoir un impact négatif sur le taux de réponse au traitement. Les décideurs et les patients doivent comprendre qu'il est inacceptable de réduire les doses ou le nombre de cycles pour économiser de l'argent. L'efficacité des chimiothérapies adjuvantes est aujourd'hui prouvée en ce qui concerne les cancers du sein et du côlon. Là encore, une observance stricte des protocoles est essentielle pour obtenir les meilleurs résultats.

Plusieurs médicaments coûteux ont récemment été mis sur le marché pour traiter les cancers les plus prévalents. Même s'ils entraînent un taux de réponse significatif chez les patients présentant des métastases, ces réponses peuvent être de courte durée et ne prolonger la survie que de quelques semaines. Aucun essai bien conçu incluant des paramètres pertinents, tels qu'une analyse coût-bénéfice, n'a permis de déterminer dans quelle mesure certains de ces nouveaux agents devaient remplacer des agents génériques plus anciens et moins chers [2]. Ce choix comporte inévitablement un élément

RESISTANCE A LA CHIMIO-THERAPIE ANTICANCEREUSE

Même si plusieurs anticancéreux utilisés seuls ou en association ont une influence spectaculaire sur l'évolution des affections malignes, le succès obtenu est loin d'être universel. Certains types de tumeurs sont relativement résistants aux anticancéreux. Dans d'autres cas, on observe effectivement une réponse claire au traitement, mais avec le temps, le processus morbide reprend et les médicaments se révèlent inefficaces, qu'il s'agisse de ceux utilisés à l'origine ou d'autres agents utilisés pour la première fois. Ce phénomène est appelé 'pharmacorésistance' ; celle-ci peut être intrinsèque ou acquise, selon le cas.

D'importantes ressources ont été consacrées à l'étude des mécanismes de la pharmacorésistance pour comprendre et enfin surmonter celle-ci. On s'est principalement intéressé aux cultures des cellules de tumeurs malignes résistantes à certains médicaments et aux populations cellulaires qui deviennent résistantes lorsqu'elles sont cultivées en présence d'une concentration médicamenteuse augmentée progressivement. Ces cultures reflètent partiellement le comportement clinique des tumeurs, en particulier dans la mesure où les cultures 'sélectionnées' pour lesquelles un médicament unique est utilisé deviennent également résistantes à certains autres médicaments.

Les mécanismes de la pharmacorésistance des cellules en culture sont maintenant connus. En général, la résistance est due à une mutation ou à une expression altérée de gènes dont les produits induisent le transport du ou des médicaments vers l'intérieur ou l'extérieur de la cellule, le métabolisme et donc la concentration médicamenteuse intracellulaire, et à la protéine enzymatique ou structurale à laquelle le médicament se lie (parfois appelée cible) pour entraîner une cytotoxicité. Ainsi, le gène de résistance multiple *MDR1* code pour la P-glycoprotéine qui induit le transport d'une famille de 'médicaments à base de produits naturels' (qui comprennent les vinca-alcaloïdes et les épipodophylotoxines, mais excluent par exemple le cisplatine) vers l'extérieur de la cellule et réduit donc leur concentration intracellulaire et la cytotoxicité (Tan B et coll., *Curr Opin Oncol*, 12: 450-458, 2000). Les agents tendant à inhiber la P-glycoprotéine, et donc à restaurer la sensibilité

Classe de composé	Mécanisme(s) de résistance
Antimétabolites Méthotrexate	Altération du transport actif Polyglutamation défectueuse
5-Fluorouracile (5-FU)	Augmentation de la DHFR Altérations des enzymes d'activation Augmentation de la thymidylate synthétase Augmentation de la dUMP
Agents alcoylants Dérivés de la moutarde	Réduction de l'absorption cellulaire Augmentation du glutathion cellulaire Amélioration de la réparation de l'ADN
Nitrosourées	Amélioration de la réparation de l'ADN via l'O ⁶ -alkyl guanine transférase Réduction de l'absorption cellulaire
Dérivés du platine	Augmentation du glutathion cellulaire Amélioration de la réparation de l'ADN
Anthracyclines et agents similaires	P-glycoprotéine Altération de l'activité des topo-isomérases II Augmentation du glutathion cellulaire
Alcaloïdes naturels Taxanes	Altérations de la tubuline P-glycoprotéine

Tableau 6.10 Quelques causes de la résistance aux cytotoxiques.

médicamenteuse, ont été identifiés (Szabó D et coll., *Anticancer Res*, 20: 4261-4274, 2000; Persidis A, *Nat Biotechnology*, 17: 94-5, 1999). Suivant la concentration médicamenteuse employée au cours du processus de sélection, une surexpression de la P-glycoprotéine peut se produire lorsque la concentration d'ARN messager augmente, avec ou sans amplification du gène *MDR1*. L'expression altérée des gènes impliqués dans l'apoptose peut également être responsable de la résistance (cf. par exemple Helmbach H et coll., *Int J Cancer*, 93: 617-22, 2001). L'amplification des gènes et les effets qui y sont liés se limitent aux cellules malignes et l'on considère qu'ils reflètent l'instabilité génomique qui caractérise la biologie du cancer. L'exploitation des mécanismes de pharmacorésistance pour améliorer les résultats cliniques chez les patients atteints des cancers concernés est pour l'instant limitée. Des enquêtes ont été réalisées afin d'établir la surexpression des gènes impliqués dans la résistance pour certains types de tumeurs. De telles études peuvent être appliquées à des tumeurs particulières pour l'élaboration de traitements. Il est possible de démontrer les mécanismes

de pharmacorésistance observés dans le cancer clinique. Toutefois, les résultats sont globalement complexes : peu de généralisations spécifiques peuvent être faites et les traitements efficaces ne s'appliquent souvent qu'à des cas particuliers. De même, les résultats des essais cliniques portant sur les inhibiteurs de *MDR1* ou relatifs aux nouveaux médicaments développés spécifiquement pour mettre en échec certains processus de résistance ne constituent pas les armes principales de la chimiothérapie anticancéreuse. Cependant, les connaissances actuelles tendent à confirmer que les associations médicamenteuses sont plus efficaces que les monothérapies dans le cadre de la chimiothérapie anticancéreuse. En fait, la vulnérabilité des monothérapies a été prouvée en relation avec le médicament STI-571 ('Gleevec') développé pour inhiber de manière spécifique le produit du gène dont le rôle est essentiel dans l'étiologie de la leucémie myéloïde chronique (McCormick F, *Nature*, 412, 281-282, 2001).

subjectif et variera selon l'affectation globale des ressources consacrées au traitement du cancer dans un pays donné.

Catégories d'efficacité

Les protocoles d'utilisation des médicaments et les agents à utiliser suivant le cancer à traiter ont souvent été choisis de manière empirique. Des essais cliniques ont été mis sur pied dans ce but et des normes reconnues, allant du consentement éclairé du patient à une analyse statistique adaptée, ont été définies pour ces essais. Les médicaments cytotoxiques sont souvent utilisés (en général en association) à la plus forte dose possible. La posologie est limitée par la toxicité, c'est-à-dire par les dommages que l'agent peut entraîner sur les tissus sains. Certains effets toxiques tels que la chute de cheveux peuvent avoir une importance moindre, mais la mort des cellules proliférantes dans l'intestin, la moelle osseuse ou d'autres localisations peut provoquer des nausées, une dépression médullaire ou des effets secondaires divers.

Il existe plus de 200 types de cancers qui répondent de manière variable à la chimiothérapie. Les tumeurs peuvent être divisées en cinq catégories selon l'utilité relative de la chimiothérapie (Tableau 6.7). Cette classification constitue une base d'évaluation du bénéfice global pour la santé apporté par des interventions définies. Elle est bien entendu appelée à évoluer avec l'apparition de nouveaux médicaments plus efficaces.

Catégorie 1 : tumeurs pour lesquelles il est établi que l'utilisation d'un médicament ou d'une association médicamenteuse, seule ou avec d'autres modalités thérapeutiques, entraînera une guérison caractérisée par une durée de vie normale chez certains patients et la prolongation de la survie chez la plupart d'entre eux.

Catégorie 2 : tumeurs pour lesquelles la survie moyenne est prolongée lorsque la chimiothérapie est utilisée comme adjuvant à la chirurgie locale ou à la radiothérapie dans les stades précoces de la maladie.

Catégorie 3 : tumeurs pour lesquelles il est établi qu'un médicament ou une association médicamenteuse entraînera une

réponse cliniquement significative chez plus de 20% des patients. La survie est prolongée chez la plupart des patients, parfois pour une courte durée.

Catégorie 4 : tumeurs dont le contrôle local peut être amélioré par l'utilisation de la chimiothérapie avant, pendant ou après la chirurgie et la radiothérapie.

Catégorie 5 : tumeurs pour lesquelles il n'existe actuellement aucun médicament efficace. Des réponses objectives sont observées chez moins de 20% des patients et aucun élément issu d'essais cliniques contrôlés randomisés ne prouve un bénéfice pour la survie par rapport aux meilleurs soins de soutien.

La plupart des cancers les plus prévalents dans le monde appartiennent à la catégorie 3 (Tableau 6.7).

Définition des priorités pour les soins aux cancéreux

La chimiothérapie ne constitue qu'une approche parmi d'autres dans la lutte contre le cancer (*Approche mondiale de la lutte contre le cancer*, p. 314). Quel que soit l'environnement, une définition rigoureuse des priorités est nécessaire afin d'accroître au maximum le bénéfice global de l'intervention médicale. Cette définition prendra en compte la prévention, l'éducation, le diagnostic précoce et les autres modalités thérapeutiques définies par

ailleurs. L'OMS a récemment publié ses recommandations quant à la définition des priorités des agents anticancéreux en créant une liste des médicaments essentiels [3]. Ceux-ci ont été classés selon leur utilité pour le traitement des tumeurs de catégories 1, 2 ou 3 et en relation avec l'incidence mondiale des tumeurs sensibles aux traitements. Treize médicaments permettent d'obtenir des résultats positifs contre certains cancers, et quatre autres

Liste OMS des médicaments anticancéreux essentiels	
Bléomycine	Procarbazine
Chlorambucil	Tamoxifène
Cyclophosphamide	Vincristine
Doxorubicine	Vinblastine
Etoposide	Cytarabine
5-Fluorouracile	Dactinomycine
Méthotrexate	Daunorubicine
Prednisolone	6-Mercaptopurine
Cisplatine	Ainsi que deux anti-émétiques

Tableau 6.8

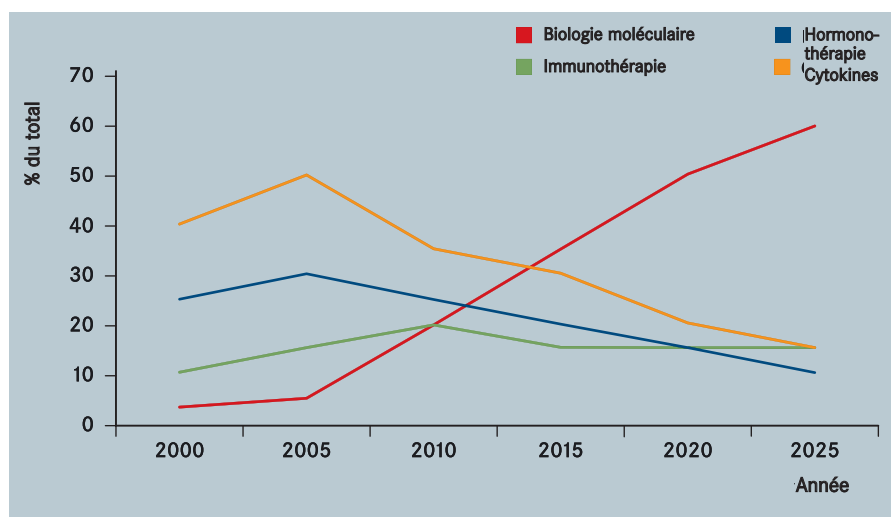


Fig. 6.14 Evolution probable des approches de chimiothérapie, 2000-2025.

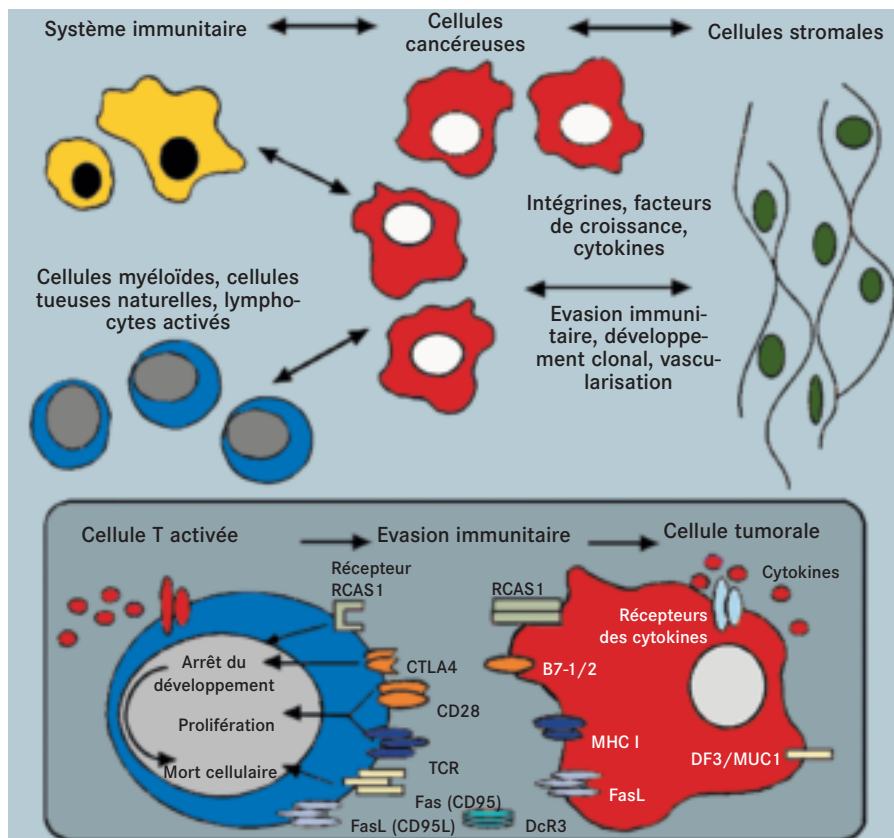


Fig. 6.15 Les cellules tumorales sont sous pression sélective pour contourner les mécanismes de restriction de la croissance de l'organisme.

Schéma du haut : des interactions complexes se produisent entre les cellules tumorales, leur micro-environnement et le système immunitaire. Les cellules stromales voisines transfèrent les nutriments et les signaux de stimulation de la croissance aux cellules cancéreuses et stimulent la vascularisation. Les cellules des systèmes immunitaires inné et adaptatif peuvent attaquer les cellules cancéreuses. Schéma du bas : plusieurs mécanismes peuvent entraîner l'évasion ou la contre-attaque des cellules cancéreuses envers le système immunitaire. On peut citer l'altération de la présentation des antigènes, la limitation de l'activation des cellules T cytotoxiques, l'expression du ligand de Fas qui tue les cellules T cytotoxiques qui infiltrent les tumeurs, les cellules tueuses naturelles, les granulocytes ou les macrophages, ainsi que la production de mucines qui inhibent la prolifération des cellules T.

médicaments ont été jugés nécessaires dans le traitement des leucémies. On peut donc considérer qu'il existe 17 médicaments de première priorité (Tableau 6.8). Il s'agit de médicaments génériques relativement abordables qui devraient être largement distribués avant que les médicaments très coûteux faisant l'objet d'une forte publicité ne soient achetés. Un deuxième groupe de médicaments fait partie de la liste de priorité 2. L'intérêt de ceux-ci a été prouvé dans certaines situations cliniques, mais ils ne sont pas véritablement essentiels : il est possible de les

remplacer par des médicaments de priorité 1, dont les effets ne sont que palliatifs. Lorsque les ressources sont faibles, des types de traitements palliatifs moins coûteux, basés sur la radiothérapie ou les analgésiques, peuvent être indiqués. Parmi ces médicaments, peu sont disponibles sous forme générique. Le cas des taxanes (paclitaxel et docétaxel) illustre les problèmes pratiques liés à l'évaluation d'un médicament donné. Aux Etats-Unis, un essai contrôlé randomisé a démontré, chez les femmes souffrant d'un cancer ovarien ayant reçu en première

intention une association de paclitaxel et de cisplatine, une prolongation de la survie de 13 mois par rapport aux résultats obtenus en associant cyclophosphamide et cisplatine, ce qui constituait jusqu'alors le traitement le plus largement utilisé [4]. Les coûts supplémentaires par année de vie ajustée sur la qualité liés à l'utilisation du paclitaxel peuvent atteindre 20 000 dollars par patient. Dans cette situation, la décision de recommander l'utilisation courante du paclitaxel doit être basée sur le budget total lié aux soins de santé d'un pays donné [5]. Bien évidemment, les plus riches n'auront qu'à acheter le médicament ou à se le procurer à l'étranger, mais les systèmes de soins de santé nationaux vont être davantage confrontés à des décisions de rationnement, ce que les politiciens tentent d'éviter. On suggère souvent que l'industrie pharmaceutique devrait faire davantage d'efforts pour créer une grille de tarifs qui refléterait les économies locales. Malheureusement, l'importation parallèle (c'est-à-dire l'achat d'un médicament dans des pays pratiquant des tarifs peu élevés, puis son exportation vers des pays dans lesquels les prix sont plus élevés et l'encaissement de la différence) est un marché florissant. Les schémas élaborés de fixation des prix sont donc impopulaires auprès des principaux fabricants, qui verraient les prix chuter sur leurs marchés les plus rentables.

Les médicaments du groupe de priorité 3 sont des spécialités récentes, coûteuses, dont certaines sont peu efficaces. Environ 50% des patientes souffrant d'un cancer du sein métastatique répondent au docétaxel, mais la durée du bénéfice n'est en général que de six mois environ. Un bénéfice similaire est observé lorsqu'un utilise la gemcitabine pour traiter les cancers du poumon non à petites cellules, l'irinotecan dans les traitements du cancer colorectal ou les agonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante (LHRH) dans le traitement du cancer de la prostate. Les fabricants distribuent des informations positives à travers des communiqués de presse et des agences de relations publiques qui soutiennent des associations de défense des patients,

ainsi que par des moyens plus conventionnels tels que la publicité dans les publications médicales. Ceci encourage la demande et perturbe le financement de l'offre médicamenteuse du secteur public. Pour corriger ce déséquilibre, il est essentiel d'éduquer les responsables politiques et le grand public. La volonté commune des pays en développement d'investir dans des systèmes de greffe des cellules souches illustre parfaitement cette situation. En effet, même s'il existe des preuves évidentes d'une relation solide entre la dose utilisée en chimiothérapie et le taux de réponse tumorale, aucune donnée randomisée fiable ne montre qu'une augmentation des doses combinée à l'utilisation de facteurs de croissance médullaire entraîne davantage de guérisons pour les cancers les plus prévalents. Le coût engendré est énorme et dépasse souvent 50 000 dollars par patient.

Médicaments et soins de soutien

La plupart des chimiothérapies anticancéreuses efficaces ont d'importants effets secondaires. Des antiémétiques efficaces existent et devraient être administrés systématiquement, de manière précoce, avec la plupart des polychimiothérapies. Les stéroïdes (prednisolone ou dexaméthasone), les antagonistes des récepteurs de la dopamine (dompéridone, métoclopramide) et les antagonistes des récepteurs de la 5-hydroxytryptamine (5-HT₃) (ondansétron, granisétron) sont des médicaments essentiels. Les prix doivent être fixés localement pour permettre d'effectuer un choix dans chaque catégorie.

La neutropénie (niveau anormalement bas de neutrophiles circulants) et le risque infectieux comptent parmi les effets secondaires des chimiothérapies anticancéreuses les plus courants ; ils conduisent à réduire les doses administrées, à retarder les cycles et à une efficacité moindre. Les facteurs de croissance hématopoïétiques mobilisent les cellules souches médullaires. Peu d'éléments prouvent que leur utilisation systématique améliore l'efficacité globale de la chimiothérapie classique et pourtant, deux d'entre eux sont des médicaments qui rapportent des milliards de dollars.

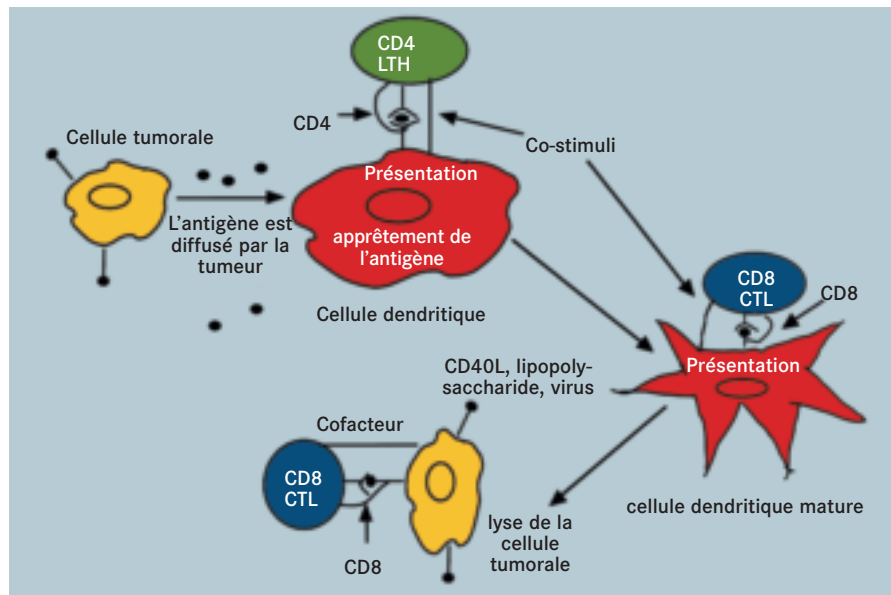


Fig. 6.16 La génération de l'activité des lymphocytes T cytotoxiques dépend d'une interaction avec les cellules dendritiques matures (ensemble distinct de cellules productrices d'antigènes). LTC = cellule T cytotoxique, LTH = cellule T helper.

Il existe une large gamme de médicaments relativement peu coûteux pour soulager les symptômes divers des cancers. On notera l'importance particulière des analgésiques opioïdes, qui font souvent l'objet d'un contrôle strict et ne sont pas disponibles dans bon nombre de pays. L'éducation des politiques, des législateurs et des professionnels de la santé est indispensable pour réduire toutes les souffrances inutiles engendrées dans le monde par une utilisation inadéquate des analgésiques (*Soins palliatifs*, p. 306).

Perspectives

Plusieurs éléments techniques vont faire progresser la chimiothérapie au cours des dix prochaines années [6]. De nouveaux objectifs remarquables ont été définis en biologie moléculaire pour l'élaboration de médicaments. Le projet génome humain va recueillir une quantité importante d'informations qui permettront de diviser le risque cancéreux en catégories et de définir les réponses probables au traitement (voir encadré *Impact du projet Génome humain*, p. 336). La compréhension et la mesure des schémas d'expression des gènes entraîneront la création de

nouveaux agents qui agiront sur la transduction du signal, la transcription des gènes, l'apoptose et l'angiogenèse. La thérapie génique (voir encadré *Thérapie génique et cancer*, p. 297) est prometteuse pour corriger les défauts de base qui conduisent au cancer. Il est probable que l'utilisation de nouvelles approches thérapeutiques centrées sur la biologie moléculaire se développera rapidement dans un futur proche (Fig. 6.14), mais la mise en œuvre des progrès sera coûteuse. Le traitement du cancer va sans aucun doute largement progresser au cours des dix prochaines années. Le plus grand défi auquel nous sommes confrontés aujourd'hui consiste à déterminer comment financer la mise en œuvre d'un système équitable de traitement du cancer dans un monde de plus en plus matérialiste.

IMMUNOTHERAPIE

Au cours de la plus grande partie du 20^{ème} siècle, les immunologistes spécialistes des tumeurs ont cherché à mettre au point des vaccins anticancéreux visant à stimuler le système immunitaire de l'hôte pour provoquer un rejet du cancer.

THERAPIE GENIQUE ET CANCER

Les techniques de manipulation du matériel génétique développées de manière expérimentale ont donné naissance à la notion d'altération de la structure ou de l'expression génique, dans le contexte des traitements cliniques. Le déficit en adénosine déaminase fut la première maladie héréditaire traitée par thérapie génique clinique (Blaese RM et coll., *Science*, 270: 475-80, 1995). Grâce à l'injection de cellules T dans lesquelles le gène de l'adénosine déaminase avait été transféré via un vecteur rétroviral, on détecta de manière prolongée des cellules T transduites et fonctionnelles dans deux cas au moins. La progression des connaissances sur les lésions génétiques des cellules cancéreuses a permis l'émergence de la thérapie génique en tant que nouvelle méthode d'intervention contre le cancer agissant au niveau de l'expression génique. Etant donné qu'elle cible précisément les mécanismes de contrôle et de régulation de l'expression génique, la thérapie génique a les moyens d'atteindre un niveau de spécificité d'action beaucoup plus élevé que les thérapies médicamenteuses classiques (Gomez-Navarro J et coll., *Eur J Cancer*, 35: 2039-2057, 1999).

Un certain nombre de stratégies de thérapie génique anticancéreuse ont été développées dans le cadre d'essais cliniques de phase I ou II : *La compensation des mutations* : il s'agit de remplacer une fonction déficiente telle que celle d'un gène suppresseur de tumeur (par exemple, rétinoblastome) en administrant le gène du phénotype sauvage ou en éliminant la fonction d'un oncogène dominant (par exemple *E1A*). Toutefois, les tumeurs sont en général hétérogènes quant à leurs types d'expression de gènes suppresseurs de tumeurs/-d'oncogènes et elles possèdent plus d'une anomalie. Le développement d'une telle thérapie peut nécessiter l'expression 'permanente' du gène modifié.

La chimiothérapie moléculaire : il s'agit d'introduire dans une cellule tumorale un gène qui sera toxique pour celle-ci (par exemple, celui de la thymidine kinase), qui augmentera sa sensibilité aux traitements conventionnels (ainsi, le gène *P450* sensibilise le cancer du sein au cyclophos-

phamide) ou protégera la moelle osseuse contre la myélosuppression provoquée par la chimiothérapie. Parmi les problèmes à surmonter, on citera le faible taux de transfection observé lorsque le vecteur est administré par voie loco-régionale, la toxicité qui limite les doses pouvant être utilisées et l'apparition de sous-populations résistantes au traitement.

L'immuno-potentialisation génétique : elle vise à améliorer l'activité antitumorale des cellules du système immunitaire (par exemple les lymphocytes infiltrant les tumeurs) ou à augmenter l'immunogénicité de la cellule tumorale elle-même (par exemple, transfert du facteur de croissance granulocyte-macrophage (GM-CSF), de la famille B7 des molécules co-stimulantes ou du système majeur d'histocompatibilité (HLA)). Le faible taux de transfert, la tolérance des antigènes tumoraux et l'inhibition de la réponse immunitaire comptent parmi les obstacles à la réussite de cette stratégie.

Les promesses de la thérapie génique ont été tenues dans des contextes limités. Les immunodéficiences primaires sont considérées depuis longtemps comme un champ d'expérimentation possible pour la thérapie génique. Comme nous l'avons dit plus haut, le déficit en adénosine déaminase a été la première maladie héréditaire traitée par thérapie génique. Cependant, le faible nombre de cellules transduites par le gène requis n'était pas suffisant pour obtenir des bénéfices cliniques durables.

Les déficits immunitaires combinés sévères (SCID) représentent toutefois des conditions uniques dans lesquelles les vecteurs actuellement disponibles peuvent encore être considérés pour une approche thérapeutique. Cette supposition se base sur l'avantage sélectif attendu conféré aux cellules transduites dans ce contexte. Le SCID lié au chromosome X se caractérise par une absence de lymphocytes T et de cellules tueuses naturelles (NK) matures due à un déficit en chaîne gamma des récepteurs des cytokines. La capacité des cellules CD34+ transduites par la chaîne gamma c des patients souffrant de SCID-X1 à se transformer en cellules T (Hacein-Bey S et coll., *Blood*, 92: 4090-7, 1998) et en cellules NK (Cavazzana-Calvo M et coll., *Blood*, 88: 3901-9, 1996) est à l'origine d'un essai

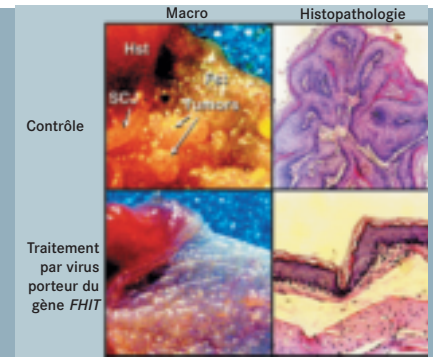


Fig. 6.17 Les tumeurs du pré-estomac (Fst) et de la jonction squamocylindrique entre le rumen (SCJ) et l'estomac postérieur (Hst) sont bien visibles chez les souris qui ne possèdent qu'un seul exemplaire normal du gène suppresseur de tumeur *FHIT*. L'administration orale d'un virus porteur d'un gène sauvage *FHIT* entraîne une réduction substantielle du nombre et de la taille de ces tumeurs et les épithéliums gastriques sont alors pratiquement normaux. K.R. Dumon et coll. (2001) *Proc Natl Acad Sci USA* 98:3346-51.

clinique portant sur le transfert de gènes *ex vivo* vers les cellules CD34+ des patients souffrant de SCID-X1.

Approuvé en janvier 1999, l'essai clinique a débuté au mois de mars suivant et a inclus 5 patients. Le transfert de gène *ex vivo* a entraîné un taux d'infection des cellules CD34+ de 40% et 14 - 26,5 X 10⁶/kg cellules CD34+ ont été réinjectées aux patients sans ablation chimique préalable. Chez tous les patients sauf un, des lymphocytes T ont été détectés à partir du 30ème jour et leur nombre a progressivement augmenté pour atteindre des valeurs ≥ à 3500/μl chez les deux premiers patients (Cavazzana-Calvo M et coll., *Science*, 288: 669-72, 2000) et d'environ 4800/μl chez le quatrième patient. Bien que ces résultats soient préliminaires, ils sont prometteurs et peuvent ouvrir la voie vers le traitement d'autres déficits immunitaires, et peut-être de cancers, par le transfert de gènes *ex vivo*.

SITE INTERNET :

Essais cliniques portant sur le transfert des gènes humains, Office of Biotechnology Activities, Instituts nationaux de la santé (NIH) des Etats-Unis : <http://www4.od.nih.gov/oba/clinicaltrial.htm>

L'immunité peut être induite par des vaccins et l'administration d'autres agents tels que les produits bactériens (immunothérapie 'active'), ou par un agent exogène grâce à l'administration d'anticorps ou de cellules lymphoréticulaires (immunothérapie 'passive'). Les progrès réalisés sont significatifs, mais le chemin vers l'acceptation de l'immunothérapie en tant que modalité importante du traitement du cancer est encore long. Les problèmes proviennent en grande partie du fait que la plupart des antigènes cancéreux (protéines réparties sur la surface de la cellule tumorale qui entraînent une réponse du système immunitaire de l'hôte) sont également exprimés dans les tissus normaux, bien que les niveaux ou les stades de développement soient différents (par exemple, réapparition des antigènes fœtaux tels que l'alpha-fœtoprotéine et l'antigène carcino-embryonnaire). Cette absence de caractère 'étranger' explique les difficultés rencontrées dans l'immunisation contre les tumeurs. Il est également évident que la méthode par laquelle l'antigène est présenté au système immunitaire est essentielle dans la mesure où elle peut engendrer une tolérance des cellules T à l'antigène tumoral plutôt qu'une activation de celles-ci. Les réponses immunitaires varient en termes de qualité et de capacité à rejeter les tumeurs. Les éléments qui déterminent ces réponses sont de mieux en mieux compris et pris en compte dans la conception et l'administration des vaccins. Toutefois, la plasticité du génome des cellules tumorales permet la génération rapide de variantes de perte d'antigènes, ce qui, dans certains cas, dépasse les processus d'adaptation du système immunitaire. Les produits des cellules tumorales peuvent avoir des effets suppressifs directs sur les réponses immunitaires. Certaines cellules tumorales semblent également résistantes à la mort cellulaire programmée induite par les cellules immunitaires.

Problèmes à surmonter en immunothérapie

L'efficacité de l'immunothérapie est limitée par certains problèmes intrin-

Mécanisme	Facteurs impliqués
Inhibition de la présentation des antigènes	Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF), interleukine-10 (IL-10)
Inhibition de la production de cytokines	IL-10, facteur de croissance transformant β (TGF- β) Hormone mélanotrope α
Tolérance des cellules T	Antigène tumoral, peroxyde d'hydrogène, absence de co-stimulation
Inhibition de la migration des leucocytes hors des vaisseaux sanguins	Prostaglandines E2, VEGF
Destruction des cellules T médiée par la tumeur	Ligand de Fas, ligand inducteur de l'apoptose lié au facteur de nécrose des tumeurs (TRAIL)
Résistance des cellules tumorales à la lyse	IL-10, immunosélection de l'antigène leucocytaire humain (HLA) et des variantes de perte d'antigènes

Tableau 6.9 Mécanismes impliqués dans l'inhibition des réponses immunitaires de l'hôte aux tumeurs.

sèques (Fig. 6.15). Les cellules cancéreuses peuvent recevoir des nutriments et des signaux de stimulation de croissance des cellules stromales voisines et favoriser la néovascularisation. Les cellules des systèmes immunitaires inné (ou non spécifique, par exemple les cellules myéloïdes: macrophages, neutrophiles) et adaptatif (ou acquis, nécessitant la production d'anticorps, par exemple les cellules lymphoïdes: cellules T, B, cellules tueuses naturelles) peuvent s'attaquer aux cellules cancéreuses. Les cellules myéloïdes peuvent attaquer des cellules tumorales indépendamment du système antigénique et du système majeur d'histocompatibilité (CMH); par exemple, les cellules tueuses naturelles (NK) sont activées par des cellules qui n'ont pas de molécules CMH de classe I. En revanche, les lymphocytes T cytotoxiques doivent être activés par des peptides dérivés des antigènes présentés par les molécules CMH. Le nombre de précurseurs T présents chez l'hôte afin de rejeter la tumeur met en évidence l'absence de caractère « étranger » de la tumeur. Plus

le nombre de cellules T reconnaissant la tumeur est élevé, plus les chances de rejet de la tumeur augmentent. On peut citer l'exemple extrême du rejet des allogreffes (greffes entre deux individus génétiquement différents), lié au fait que l'hôte possède une fréquence élevée (environ 1 sur 300) de précurseurs contre les alloantigènes. Même s'il est peu probable qu'une immunisation contre un seul antigène de cellule tumorale atteigne cette fréquence de cellules T, il est tout à fait possible que l'immunisation contre plusieurs antigènes atteigne ce niveau. On soupçonne depuis longtemps que les cellules T des cancéreux tolèrent les antigènes tumoraux. L'altération de la présentation antigénique entraîne la limitation de l'activation des lymphocytes T cytotoxiques. Ceci peut faire suite à l'expression du récepteur leurre DcR3 sur les cellules cancéreuses et à la neutralisation du ligand de Fas (CD95L) produit par les lymphocytes T cytotoxiques et les cellules tueuses naturelles (Fig. 6.15, schéma du bas). L'expression du ligand de Fas peut tuer les lymphocytes T

cytotoxiques infiltrant la tumeur, les cellules tueuses naturelles, les granulocytes ou les macrophages. Les mucines, telles que DF3/MUC1, ou le nouveau ligand RCAS1 (molécule d'inhibition de la croissance exprimée dans plusieurs cancers de l'ovaire et de l'utérus) peuvent bloquer la prolifération des cellules T et complètent ainsi l'arsenal des armes utilisées par les tumeurs pour échapper au contrôle du système immunitaire.

L'introduction de la technique des tétramères a facilité l'évaluation de la tolérance. Les tétramères sont formés en reliant des molécules HLA de classe I biotinylées à l'avidine, puis en ajoutant à ce complexe des peptides reconnus par les cellules T. Des études dans des modèles murins transgéniques et chez des patients atteints de mélanomes ont montré que la tolérance des cellules T semble être corrélée à la faible avidité du récepteur des cellules T pour l'antigène correspondant [7].

Outre qu'il faut diriger contre l'antigène un grand nombre de cellules T à forte avidité, il est aussi important que les cellules T répondantes produisent des cytokines telles que IFN- γ et IL-2, qui induisent des réponses transmises par les cellules T helper de type 1 (TH1), plutôt que des cytokines IL-4 et IL-10, qui induisent des réponses transmises par les cellules T helper de type 2 (TH2) et la production d'antigènes. Il est évident que les cellules tumorales ne constituent pas des cibles de destruction passives pour le système immunitaire, mais qu'elles sont sélectionnées en partie à partir des produits qui inhibent les réponses de l'hôte (Tableau 6.9).

Principes d'immunothérapie

Les considérations ci-dessus ainsi que l'expérience acquise au cours des études passées sur l'immunothérapie laissent penser qu'il est possible de formuler des principes pouvant s'appliquer, quel que soit le cancer étudié.

L'immunisation pratiquée sur des sites éloignés de la tumeur réduit l'influence tumorale sur les cellules présentatrices d'antigènes. L'administration d'un vaccin peut être optimisée en termes de dose, de

fréquence et de durée. Les adjuvants (substances mélangées à un antigène afin d'améliorer la réponse immunitaire à celui-ci) peuvent augmenter le nombre de cellules présentatrices d'antigènes, favorisant ainsi l'apprêtement de ceux-ci. L'induction de réponses de cellules T de haute affinité est un objectif de plus en plus important qui suscite une bonne partie de l'intérêt porté à l'utilisation de vaccins à base de cellules dendritiques. En effet, des études menées sur plusieurs modèles animaux ont montré qu'il est possible d'enrayer la tolérance en procédant à une immunisation basée sur l'antigène présenté par les cellules dendritiques activées par des agents appropriés, comme le ligand CD40, le TNF- α , etc. [8-10]. La Figure 6.16 illustre les approches récentes sur la manière dont les cellules T helper peuvent entraîner la maturation des cellules dendritiques jusqu'au stade où celles-ci peuvent induire une activité cytotoxique des cellules T. La maturation des cellules dendritiques est induite par une interaction avec les cellules T helper qui expriment le ligand CD40. Cette maturation peut également être induite par les lipopolysaccharides, le TNF- α et les virus. Les lymphocytes T cytotoxiques activés peuvent tuer les cellules tumorales exprimant les antigènes correspondants. Les cellules tumorales peuvent inhiber la maturation des cellules dendritiques en libérant des facteurs tels que l'interleukine IL-10 et le facteur de croissance endothéliale vasculaire.

L'immunisation par de faibles doses d'antigènes, par exemple avec l'ADN plasmidique, semble également favoriser l'induction de cellules T de haute affinité. Les antigènes les plus indiqués pour être utilisés dans des vaccins varient selon le type de cancer, mais en général, l'objectif est d'inclure des antigènes exprimés dans des concentrations relativement élevées sur la cellule tumorale et contre lesquels il existe un nombre relativement élevé de cellules précurseurs [11-13]. Il est difficile d'augmenter le nombre relatif de cellules T dirigées contre un antigène particulier, et la déplétion du nombre global de cellules T avant immunisation compte parmi les approches utilisées. Les antigènes les

plus efficaces dans les modèles animaux sont des antigènes spécifiques à chaque individu. Ceci peut s'appliquer à l'être humain, mais l'utilisation de cellules ou d'extraits tumoraux autologues (dérivés de la propre tumeur de l'hôte) pose des difficultés pratiques chez la plupart des patients. Toutefois, l'objectif global consiste à intégrer aux vaccins des antigènes qui porteront le nombre de cellules T au-delà du seuil requis pour le rejet de la tumeur.

Essais sur les vaccins anticancéreux

Les mélanomes constituent le cancer humain le plus étudié en termes de potentiel de traitement par immunothérapie. On a mené un certain nombre d'essais de phase III (comparaison de la valeur relative du nouveau médicament au traitement standard actuel) et de phases I/II (évaluation initiale de la tolérance d'un médicament et de sa pharmacocinétique, en général chez des patients dont la maladie est à un stade avancé / évaluation de l'activité du nouveau produit en tant qu'agent unique dans une étude ouverte et non comparative). Plusieurs centres ont décrit des essais de phase III basés sur l'utilisation de cellules entières ou de lysats de cellules entières [14]. Plus récemment, le développement de vaccins s'est concentré sur l'utilisation d'antigènes bien définis, tels que les épitopes peptidiques reconnus par les cellules T ou des protéines entières [7]. L'immunothérapie à base de cellules dendritiques est également testée dans un certain nombre de centres. Les tentatives d'induction de l'apoptose grâce aux ligands de la famille du TNF n'ont suscité que peu d'attention en tant que stratégie thérapeutique d'immunothérapie, mais elles contiennent peut-être la clé du succès de l'immunothérapie. L'interféron α -2 (IFN- α 2) est capable d'induire l'apoptose par TRAIL (ligand inducteur de l'apoptose liée au TNF) (*Apoptose*, p. 115) de plusieurs types de lymphocytes tels que les cellules T CD-4, les cellules tueuses naturelles et les monocytes [15].

Perspectives générales

La compréhension de la complexité des

cellules tumorales et du système immunitaire de l'hôte évolue progressivement. L'absence de caractère «étranger» de la plupart des antigènes, la tolérance de ceux-ci par le système immunitaire et la diffusion de facteurs immunosuppresseurs par les cellules tumorales sont un problème majeur pour le développement de vaccins efficaces. La plupart des essais cliniques de phase III existants sont basés sur l'utilisation de cellules entières ou de lysats de cellules entières et ont été lancés avant la découverte de certains des plus récents concepts d'immunologie tumorale. Les résultats de trois essais randomisés menés chez des patients présentant un mélanome n'ont montré aucun bénéfice substantiel lié au traitement par vaccin, mais plusieurs études importantes sont encore en cours. L'avènement d'un certain nombre de jeunes entreprises de biotechnologies et les nouvelles connaissances sur les antigènes spécifiques du cancer ont généré plusieurs approches inédites en matière de vaccins anticancéreux, notamment en ce qui concerne l'utilisation de vaccins à base de cellules dendritiques. Les prochaines années vont donc être une période très intéressante pour l'évolution de l'immunothérapie.

HORMONOTHERAPIE

L'endocrinothérapie adjuvante est un composant classique de la prise en charge des tumeurs du sein et de la glande prostatique. En ce qui concerne le cancer du sein, le traitement anti-œstrogénique est recommandé chez toutes les femmes ménopausées dont la maladie métastatique vient d'être diagnostiquée, lorsque la biopsie tumorale montre l'expression du récepteur des œstrogènes (ER) ou de la progestérone (PR). Ce traitement est également administré si l'état du récepteur est inconnu, mais les cancers négatifs à l'ER ou au PR ne sont pas traités puisqu'on ne s'attend pas à une réponse. Depuis plusieurs années, le tamoxifène constitue le médicament de choix dans la mesure où plusieurs essais cliniques ont montré qu'il prolonge de manière significative la survie sans progression du cancer ; il peut également prévenir ou retarder le développement d'un cancer du sein chez les femmes à haut risque [16]. Inhibiteur sélectif de l'aromatase, l'anastrozole a démontré une efficacité similaire en tant que traitement de deuxième intention. Environ un quart des cancers du sein sur-expriment la protéine HER2/neu (le

produit du gène *ERBB2*) et peuvent répondre aux thérapies à base d'anticorps monoclonaux (herceptine) qui se lient au récepteur.

Le cancer de la prostate a été le premier néoplasme humain traité avec succès par l'hormonothérapie, utilisée dans le traitement des maladies avancées depuis plus de soixante ans. La suppression androgénique peut être obtenue grâce aux agonistes de l'hormone de libération de l'hormone lutéinisante ou à l'orchidectomie. La majorité des patients souffrant d'un cancer de la prostate métastatique expriment une réponse initiale, souvent accompagnée d'un soulagement significatif des symptômes, mais le traitement est rarement curatif et, dans la plupart des cas, les tumeurs deviennent résistantes aux traitements anti-androgéniques.

L'hormonothérapie, souvent à base de progestatifs, est également indiquée et utile dans le traitement des cancers métastatiques de l'endomètre, pour lesquels elle est associée à une amélioration significative de la survie.

REFERENCES

1. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (1992) Systemic treatment of early breast cancer by hormonal, cytotoxic, or immune therapy. 133 randomised trials involving 31,000 recurrences and 24,000 deaths among 75,000 women. *Lancet*, 339: 71-85.
2. NCI/ASCO (1998) Integrating economic analysis into cancer clinical trials: the National Cancer Institute-American Society of Clinical Oncology Economics Workbook. *J Natl Cancer Inst Monogr*, 1-28.
3. Sikora K, Advani S, Korolchouk V, Magrath I, Levy L, Pinedo H, Schwartzmann G, Tattersall M, Yan S (1999) Essential drugs for cancer therapy: a World Health Organization consultation. *Ann Oncol*, 10: 385-390.
4. McGuire W, Neugut AI, Arikian S, Doyle J, Dezii CM (1997) Analysis of the cost-effectiveness of paclitaxel as alternative combination therapy for advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol*, 15: 640-645.
5. Sikora K (1999) Developing a global strategy for cancer. *Eur J Cancer*, 35: 24-31.
6. Sikora K (1998) Cancer. In: Marinker M, Peckham, M eds, *Clinical futures*, London, BMJ Books, 74-95.
7. Hersey P (2003) Principles in immunotherapy of melanoma. In: Thompson JF, Morton DL, Kroon, BBR eds, *Textbook of Melanoma: Pathology, Diagnosis and Management*, Martin Dunitz.
8. Lanzavecchia A (1998) Immunology. Licence to kill. *Nature*, 393: 413-414.
9. Sotomayor EM, Borrello I, Tubb E, Rattis FM, Bien H, Lu Z, Fein S, Schoenberger S, Levitsky HI (1999) Conversion of tumor-specific CD4+ T-cell tolerance to T-cell priming through *in vivo* ligation of CD40. *Nat Med*, 5: 780-787.
10. Diehl L, den Boer AT, Schoenberger SP, van der Voort EI, Schumacher TN, Melief CJ, Offringa R, Toes RE (1999) CD40 activation *in vivo* overcomes peptide-induced peripheral cytotoxic T-lymphocyte tolerance and augments anti-tumor vaccine efficacy. *Nat Med*, 5: 774-779.
11. Boon T, van der Bruggen P (1996) Human tumor antigens recognized by T lymphocytes. *J Exp Med*, 183: 725-729.
12. Rosenberg SA (1999) A new era for cancer immunotherapy based on the genes that encode cancer antigens. *Immunity*, 10: 281-287.
13. Gilboa E (1999) The makings of a tumor rejection antigen. *Immunity*, 11: 263-270.
14. Hersey P (2002) Advances in non-surgical treatment of melanoma. *Expert Opin Investig Drugs*, 11:75-85.
15. Nguyen T, Thomas WD, Zhang XD, Sanders J, Hersey P (2000) Immunologically mediated tumor cell apoptosis. The role of TRAIL in T cell and cytokine mediated responses to melanoma. *Forum (Genova)*, 10: 243-252.
16. O'Regan RM, Jordan VC (2002) The evolution of tamoxifen therapy in breast cancer: selective oestrogen-receptor modulators and downregulators. *Lancet Oncol*, 3: 207-214.

SITES INTERNET

Drug Information: a guide to prescription and over-the-counter medications (USA): <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginformation.html>

US Food and Drug Administration Oncology Tools website: <http://www.fda.gov/cder/cancer/>

American Society of Clinical Oncology: <http://www.asco.org>

REEDUCATION

RESUME

- > La rééducation vise à permettre aux patients de restaurer au mieux leurs capacités physiques et psycho-intellectuelles malgré l'impact de la maladie ; elle améliore par conséquent la qualité de vie.
- > Les besoins médicaux, physiques, culturels, financiers et affectifs des individus doivent être pris en compte.
- > C'est grâce à une équipe pluridisciplinaire globale que l'on dispose des meilleurs moyens pour une rééducation réussie.

Définition

La médecine contemporaine s'efforce de proposer des soins globaux aux patients. En ce qui concerne les patients cancéreux, il s'agit de prendre en compte non seulement l'état et le traitement en cours du patient, mais également les effets à long terme, les incapacités physiques, les problèmes professionnels et la réintégration sociale.

La rééducation est le processus qui consiste à restaurer au mieux le niveau fonctionnel d'un individu, à la suite d'une maladie, de blessures ou d'autres événements débilitants dont les conséquences physiques, psychologiques, sociales et professionnelles peuvent entraîner des déficiences, des incapacités ou des handicaps [1].

Une déficience résulte d'une perte de substance ou d'une altération d'une structure ou d'une fonction physiologique ou anatomique [2]. Il peut s'agir des caractéristiques ou des manifestations cliniques d'une maladie, telles que la faiblesse ou la confusion engendrée par une tumeur cérébrale.

Une incapacité est une diminution ou une perte totale de la capacité à accomplir une tâche ou une activité normale. Il s'agit des conséquences fonctionnelles de

la déficience. On peut citer par exemple l'incapacité à marcher due à la faiblesse engendrée par une tumeur cérébrale.

Un handicap résulte de l'interaction d'un individu avec son environnement; l'individu est limité dans l'accomplissement d'un rôle qui serait normal pour toute autre personne. On citera par exemple l'incapacité à continuer à exercer la profession de facteur à cause d'une incapacité à marcher due à la faiblesse engendrée par une tumeur cérébrale.

La rééducation est le processus par lequel les patients cancéreux améliorent au maximum leurs fonctions et réduisent au minimum leurs incapacités dues à la maladie, tout en tentant de maintenir leur qualité de vie (Tableau 6.11).

La qualité de vie d'un individu peut se définir comme la perception du bien-être par rapport à sa vie passée compte-tenu du 'contexte des systèmes de valeurs dans lequel il vit, et en relation avec ses objectifs et ses attentes'. [5]

Perspective globale

Grâce au diagnostic précoce et aux progrès des traitements, les individus vivent plus longtemps après le diagnostic d'un

Objectifs de la rééducation à la suite d'un cancer

Amélioration au maximum des capacités fonctionnelles

Réduction maximale des incapacités liées au cancer

Maintien de la qualité de vie

Mise à disposition de traitements pour lutter contre les symptômes

Tableau 6.11



Fig. 6.18 L'ergothérapie vise à rétablir les fonctions corporelles et les mouvements mécaniques, ainsi qu'à améliorer la qualité de vie des patients. Von Kantor and Associates, Fort Lauderdale, USA.

Année	Médecins rééducateurs diplômés	
	Nombre de médecins diplômés dans l'année	Nombre total de médecins diplômés
1975	65	1163
1978	114	1469
1980	101	1709
1985	166	2378
1990	287	3454
1995	298	4940
1998	317	5886
1999	334	6220

Tableau 6.12

cancer. Leur taux de survie moyen à cinq ans est de 50% dans les pays industrialisés, contre 30% dans les pays en développement. Toutefois, les patients cancéreux sont souvent affectés par des déficits liés à la mobilité, la cognition et l'autonomie. La rééducation aide les individus à mieux vivre avec le cancer. Le nombre de professionnels de la rééducation nécessaire à la prise en charge des patients et des personnes ayant survécu au cancer va donc en augmentant [4].

La rééducation peut améliorer la qualité de vie en éliminant ou en réduisant le 'poids des soins' qui doivent être apportés au patient cancéreux. La qualité de vie est définie de manière subjective pour chaque individu, mais elle inclut en général la notion de dignité. Celle-ci peut simplement être liée à l'utilisation d'une chaise percée plutôt que d'un bassin, à la capacité à s'habiller soi-même ou à se déplacer de son lit vers une chaise avec une aide limitée. La rééducation s'efforce de permettre aux patients cancéreux de conserver respect et dignité.

Étant donné la nature agressive de certains cancers, la plupart des cliniciens ont, à juste titre, concentré leurs efforts sur les traitements. Toutefois, d'énormes incapacités peuvent également être associées au cancer et à ses traitements, et c'est pourquoi la rééducation est indiquée chez les patients tout au long de la maladie. Il est important que le médecin traitant, l'oncologue médical, le chirurgien, l'oncologue radiothérapeute et le médecin en soins palliatifs soient conscients des bénéfices de la rééducation, qui réduit au minimum l'incapacité au stade le plus précoce possible de la maladie. Toutefois, contrairement aux maladies et aux traumatismes observés traditionnellement en médecine rééducative, le cancer peut avoir une nature progressive et nécessiter des interventions médicales parallèlement à la rééducation.

La rééducation des patients cancéreux doit établir un équilibre entre les bénéfices des traitements rééducatifs continus et les effets physiologiques de la progression tumorale et des traitements des cancers avancés. En ce qui concerne les cancers avancés, les traitements complémen-

taires n'engendreront peut-être pas de différences fonctionnelles significatives et pourront même empêcher les patients de faire ce qu'ils souhaitent en prenant sur leur temps et leur énergie, qui sont déjà limités. Par conséquent, comme pour d'autres traitements anticancéreux, il est très important de reconnaître le moment où 'trop, c'est trop'. Chez les patients souffrant d'un cancer avancé, la rééducation peut permettre d'avoir une vision objective du patient à travers son activité et ses capacités fonctionnelles, ce qui permet d'obtenir des informations importantes pour les décisions relatives aux soins palliatifs (*Soins palliatifs*, p. 306).

Il est important de connaître les traitements anticancéreux complémentaires prévus dans la mesure où ils peuvent avoir des conséquences sur l'état et les capacités du patient. Les chimiothérapies agressives peuvent entraîner une fatigue, une baisse des apports nutritionnels et une immunodépression, ce qui peut influencer les capacités fonctionnelles et la participation à un programme de rééducation. La chirurgie de réduction ou d'ablation tumorale peut entraîner des déficits neurologiques et musculo-squelettiques, sans oublier les autres complications associées aux chirurgies lourdes chez les personnes à haut risque. Si une intervention chirurgicale lourde est prévue dans un futur proche, les traitements des déficits fonctionnels en cours peuvent se révéler inutiles car d'autres déficits peuvent apparaître après l'intervention. Par conséquent, il est souvent judicieux de repousser la rééducation intensive jusqu'à ce que ces traitements soient terminés.

Mise en œuvre de la rééducation

Étant donné la complexité des problèmes médicaux, physiques, sociaux, financiers et affectifs engendrés, la rééducation des patients cancéreux est dispensée de façon optimale par une équipe pluridisciplinaire globale. Une communication et un travail d'équipe efficaces sont essentiels à la définition et à l'exécution de stratégies rééducatives pour l'obtention de bons résultats. L'équipe peut comprendre un médecin rééducateur (spécialiste en médecine physique et en rééducation), le

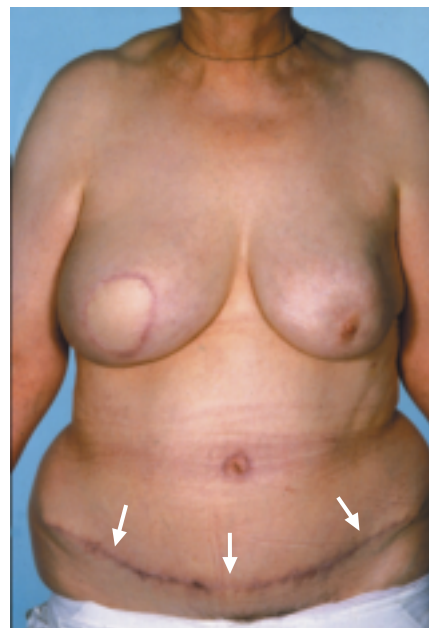


Fig. 6.19 La procédure TRAM consiste à utiliser une partie du grand droit de l'abdomen pour reconstruire le sein après la mastectomie. Les flèches indiquent la cicatrice abdominale qui résulte de l'opération.

médecin traitant, un oncologue médical, un chirurgien, un oncologue radiothérapeute, un kinésithérapeute, un ergothérapeute, un orthophoniste, un coordinateur administratif, un travailleur social, un nutritionniste, une infirmière en rééducation et un aumônier (Tableau 6.13).

Le médecin rééducateur peut diagnostiquer et traiter les déficits des fonctions neuromusculaires, prescrire des séances de kinésithérapie, d'ergothérapie ou d'orthophonie, des modalités thérapeutiques comme la stimulation nerveuse transcutanée, une méthode de production d'électroanalgésie par application d'électrodes sur la peau ou des ultrasons ; il peut également procéder à des injections des parties molles ou intra-articulaires pour lutter contre les symptômes, réaliser des examens électrodiagnostiques et coordonner le programme global de rééducation créé par l'équipe pluridisciplinaire pour répondre aux besoins du patient (Tableau 6.14). Le kinésithérapeute peut évaluer la force du patient, l'amplitude de ses mouvements et sa mobilité fonctionnelle pour engager les traitements appropriés.

L'ergothérapeute peut évaluer les déficits observés dans les activités de la vie quotidienne qui consistent par exemple à s'alimenter, s'occuper de son hygiène personnelle, se laver, s'habiller et à faire sa toilette. Il conseillera ensuite les traitements adaptés.

L'orthophoniste évalue les déficits relatifs à la communication, la cognition et la déglutition. Les exercices de rééducation orofaciale, l'apprentissage des techniques de voix œsophagienne ou laryngée, l'utilisation d'outils de communications alternatifs, la rééducation de l'aphasie et les stratégies de déglutition font partie des traitements proposés.

Le nutritionniste ou le diététicien pourra évaluer l'état nutritionnel du patient et formuler des recommandations relatives à ses besoins alimentaires pour maintenir son niveau d'activité et, si possible, augmenter sa force et son endurance. La prise de compléments nutritionnels ou une alimentation complémentaire par sonde peuvent faire partie des recommandations alimentaires si les besoins nutritionnels du patient ne sont pas couverts.

Les infirmiers en rééducation apportent les soins infirmiers médicaux et chirurgicaux nécessaires pour les patients hospitalisés dont la rééducation est difficile. Ils doivent également renforcer les techniques de mobilité et de soins enseignés au patient par les autres thérapeutes et former les familles aux soins dermatologiques, à la prise en charge intestinale

Membres de l'équipe de rééducation pluridisciplinaire

- Médecin rééducateur
- Médecin traitant, oncologue médical, chirurgien, oncologue radiothérapeute
- Infirmière en rééducation
- Kinésithérapeute
- Ergothérapeute
- Orthophoniste
- Nutritionniste
- Coordinateur administratif
- Travailleur social
- Aumônier

Tableau 6.13

et vésicale, à l'administration des médicaments, à l'utilisation de la sonde d'alimentation, aux soins des plaies et à bon nombre d'autres problèmes liés aux soins.

L'assistant social aide à résoudre les problèmes d'adaptation du patient et de sa famille au cancer et à l'incapacité associée. Il faudra souvent mobiliser les ressources de la collectivité, la famille et les amis, pour que la sortie de l'hôpital s'effectue dans les meilleures conditions. L'assistant social connaît bien les organ-

ismes et les associations caritatives susceptibles de fournir, si besoin est, une assistance financière, des appareillages et des services.

Le coordonnateur administratif peut assister les patients en les orientant vers des spécialistes des soins à domicile et de l'appareillage, obtenir l'accord des assurances privées pour une hospitalisation en service de rééducation et s'occuper des questions relatives à la couverture sociale.

L'aumônier offrira un soutien spirituel aux patients et aux familles qui ont des difficultés à admettre le caractère imprévisible de la maladie.

Les soins de rééducation indiqués chez un patient peuvent être coordonnés par des médecins traitants, des oncologues et des chirurgiens qualifiés. Toutefois, on ne dispose souvent pas du temps et des ressources nécessaires à la mise en place d'une équipe de rééducation adaptée.

Contexte de la rééducation des patients cancéreux

Comme nous l'avons indiqué plus haut, la rééducation des patients cancéreux doit être mise en place au cours de la maladie afin de réduire et de prévenir les incapacités. Un programme de rééducation peut être prescrit avant toute intervention chirurgicale ou traitement pour favoriser la mise en condition du patient ou améliorer sa tolérance au traitement. Il est aussi possible de prescrire des thérapies spécifiques visant à maintenir l'amplitude des mouvements ou la force musculaire d'une partie du corps susceptible de subir les effets secondaires des traitements proposés. Les programmes de rééducation sont souvent engagés en cours de traitement afin de limiter les effets secondaires physiques de celui-ci et de permettre au patient de jouer un rôle actif dans le processus de récupération. Après une intervention chirurgicale ou une chimiothérapie, on a souvent recours à la rééducation lorsque les conséquences de la maladie et du traitement ont entraîné une baisse de la forme physique ou des déficits fonctionnels spécifiques. La rééducation des patients souffrant d'un cancer avancé et dont le fardeau lié à la tumeur est important pour

Interventions de rééducation

Kinésithérapie : exercices de renforcement musculaire et de développement de l'amplitude des mouvements, rééducation des troubles de la démarche.

Ergothérapie : exercices pour l'accomplissement des activités de la vie quotidienne telles que se laver, s'occuper de son hygiène personnelle, s'habiller, faire sa toilette.

Orthophonie : évaluation cognitive et exercices, évaluation et rééducation de la déglutition.

Orthèses : assistance fonctionnelle et lutte contre la douleur.

Traitements pharmaceutiques : douleur, spasticité, contrôle vésical et intestinal.

Injections intra-articulaires, au point gâchette, ou injections de toxine botulique: lutte contre les symptômes.

Tableau 6.14

ETUDES DE CAS

Un patient de 90 ans atteint d'un fibrosarcome malin sur la partie inférieure de la jambe présente, un mois après la résection, des troubles de la démarche et de l'équilibre. A la suite des tests et études appropriés menés pour écarter une infection post-opératoire, une thrombose veineuse profonde ou une récurrence du cancer, l'anamnèse révèle qu'il trébuche sur les orteils de la jambe touchée. L'examen physique révèle une faiblesse des muscles dorsifléchisseurs de la cheville et des orteils de la jambe touchée. On peut demander à un orthésiste (spécialiste de l'appareillage orthopédique) de fabriquer une orthèse pour la cheville et le pied qui permettra de soutenir la dorsiflexion. Le kinésithérapeute peut ensuite entraîner le patient à la marche avec orthèse et un dispositif tel qu'une canne ou un déambulateur. Des exercices d'étirement des fléchisseurs plantaires de la cheville seront également utiles pour prévenir une contracture du fléchisseur plantaire. Ces mesures peuvent réduire le risque de chute chez les patients âgés. Enfin, l'ergothérapeute pourra évaluer le patient et s'assurer qu'il peut s'habiller (membres inférieurs) en lui proposant un dispositif pour atteindre ses membres ou un autre appareillage, selon les besoins.

Une femme de 42 ans présentant un cancer du sein traité par mastectomie radicale modifiée, suivie d'une reconstruction par lambeau du muscle abdominal, souffre d'une rigidité de l'épaule et d'un gonflement du bras droit, 8 semaines après l'opération. En supposant que les tests et les études appropriés aient été effectués afin d'écarter une récurrence de la maladie, une infection post-opératoire de la plaie ou une thrombose veineuse, on diagnostiquerait probablement un lymphœdème consécutif à l'exérèse ganglionnaire. L'examen du bras droit inclura une évaluation de la force, des sensations et de l'amplitude des mouvements. L'œdème pourra être évalué quantitativement par la mesure de la circonférence du bras à des distances mesurées à partir du coude et du poignet. Les déficits relatifs à l'amplitude des mouvements peuvent être traités grâce à un programme d'exercices d'ergothérapie ou de kinésithérapie. Le lymphœdème peut être réduit par un bandage ou un vête-

ment compressif et/ou des exercices manuels de drainage lymphatique. On pourra prescrire des médicaments contre la douleur neuropathique. Enfin, on pourra améliorer les connaissances du patient en matière de prise en charge du lymphœdème et de prévention en lui recommandant des modifications de ses activités.

Un homme de 60 ans présentant un cancer à cellules rénales avec atteinte métastatique de la colonne ayant entraîné une compression de la moelle épinière et une paraplégie (paralysie des jambes et de la partie inférieure du corps) est hospitalisé pour subir une radiothérapie palliative de la colonne. Les déficits résultant de la paraplégie peuvent être une perte de la mobilité et de l'autonomie, une perte des sensations dans le tronc inférieur, une vessie et un intestin neurogènes (dysfonctionnement de la vessie et de l'intestin dû à un mauvais fonctionnement des nerfs concernés). Bien que le pronostic soit mauvais, un programme de rééducation court et intensif en hôpital peut grandement contribuer à l'amélioration de la qualité de vie du patient en lui apprenant à s'occuper au mieux de lui-même et en montrant à son entourage comment le prendre en charge lorsqu'il n'en est plus capable. Grâce à la kinésithérapie, il pourra apprendre à améliorer sa mobilité au lit, les techniques de transfert du lit vers son fauteuil roulant et l'utilisation de celui-ci, ainsi que des mouvements pour contrôler la spasticité. L'ergothérapie permettra au patient d'apprendre des techniques pour utiliser au mieux ses membres supérieurs et lui permettre de se laver, de s'occuper de son hygiène personnelle, de faire sa toilette et de s'habiller plus facilement en tant que paraplégique. Les soins infirmiers de rééducation peuvent former le patient et sa famille à un programme d'entretien de la peau, à la mise en place d'un cathéter urinaire pour la prise en charge vésicale, et leur montrer les techniques et les médicaments utilisés pour gérer un intestin neurogène. L'éducation du patient et de sa famille contribuera également à la prévention de la thrombose veineuse profonde, la prévention et la prise en charge de la dysréflexie autonome et au maintien de l'énergie. Un programme de rééducation en hôpital associé à une radiothérapie sur une à deux semaines, permettra au patient paraplégique d'être mobile en fauteuil roulant et d'être autonome sans aide extérieure.

Un patient de 33 ans présentant un glioblastome multiforme frontal gauche a été traité par craniotomie (incision du crâne) et résection tumorale ayant entraîné une hémiparésie et une aphasie (dysfonctionnement de la parole). Le patient peut présenter des déficits relatifs à la mobilité, l'autonomie et la communication. Il peut être déprimé, souffrir de dysphagie et courir un risque d'aspiration (aspiration d'un corps étranger par les poumons). L'orthophoniste pourra évaluer les troubles de la parole et de la cognition et, si nécessaire, proposer une communication assistée. L'évaluation de la déglutition par contraste radiographique peut mettre en évidence l'aspiration; une modification du régime alimentaire, des techniques de déglutition ou une sonde d'alimentation peut être recommandée. Dans certains cas, le kinésithérapeute peut améliorer les problèmes de mobilité relatifs aux transferts du lit vers une chaise ou au déplacement. Suivant le degré de faiblesse, le patient pourra utiliser une canne, un déambulateur ou un fauteuil roulant. L'ergothérapie s'occupera des problèmes d'autonomie associés à l'hémiparésie (capacité à se nourrir, s'occuper de son hygiène personnelle, se baigner, et faire sa toilette). Le kinésithérapeute et l'ergothérapeute pourront élaborer en collaboration un programme de renforcement et d'étirements du côté touché. Les soins infirmiers de rééducation contribueront à évaluer la fonction intestinale et vésicale, ainsi que l'intégrité de la peau. Il faudra apprendre au patient et à sa famille comment prodiguer ces soins à domicile. Lorsque le niveau de fonctionnement du patient en matière de mobilité et d'autonomie est suffisant pour qu'il rentre chez lui, il peut s'avérer bénéfique de continuer certains des traitements en ambulatoire. Ceux-ci peuvent renforcer les concepts et techniques appris à l'hôpital et permettre de résoudre les difficultés rencontrées à domicile. Etant donné la nature de cette tumeur, il est probable que les détériorations neurologiques futures entraîneront d'autres déficits fonctionnels. Ce déclin doit être envisagé en proposant au patient et à sa famille l'information et l'appareillage nécessaires. Ce patient pourra également subir une irradiation cérébrale, de nouvelles interventions chirurgicales et chimiothérapies, ce qui nécessitera à nouveau une rééducation de soutien.

ra être axée sur des traitements conçus pour améliorer l'autonomie et la mobilité de base.

Enfin, l'accompagnement des patients en phase terminale peut porter principalement sur l'éducation des familles en matière de soins de base, de problèmes liés aux fonctions vésicales et intestinales, de soins dermatologiques, de la lutte contre la douleur et de soins palliatifs.

La rééducation des patients cancéreux peut avoir lieu dans des contextes divers suivant l'étendue de la maladie et des incapacités. Les kinésithérapeutes et les ergo-thérapeutes peuvent améliorer la mobilité et l'autonomie des patients ambulatoires présentant des faiblesses localisées. En ce qui concerne les patients

hospitalisés, une équipe pluridisciplinaire globale pourra coordonner les problèmes relatifs à la mobilité, l'autonomie, la cognition, la nutrition et les soins avant la sortie de l'hôpital et le retour du patient à son domicile. Cette même équipe pourra contribuer à apprendre aux membres de la famille et aux personnes s'occupant d'un patient souffrant d'un cancer avancé comment déplacer et s'occuper de celui-ci, lui permettant ainsi de passer des instants de qualité dans un environnement familial.

Les traitements ambulatoires peuvent être suivis en cabinet, en service de consultation ou en centre de rééducation. La rééducation des patients hospitalisés peut se faire dans le service de rééducation d'un centre hospitalier ou dans un

hôpital de rééducation indépendant prenant en charge les patients cancéreux. Etant donné les problèmes médicaux importants des patients souffrant d'un cancer avancé, il est bon de pouvoir s'adresser à des spécialistes de la chirurgie et de la médecine, ainsi qu'à des oncologues en cas d'urgence. L'accompagnement des patients en phase terminale peut s'effectuer dans un service de rééducation, de soins palliatifs ou dans un établissement de soins palliatifs. Quel que soit le stade de la maladie, la qualité de vie est l'objectif de la rééducation ; celle-ci peut également s'effectuer à domicile si cela est sans risque pour le patient et sa famille.

REFERENCES

1. Garden FH, Gillis TA (1996) Principles of Cancer Rehabilitation. In: Braddom RL, Buschbacher R.M. eds, *Physical Medicine and Rehabilitation*, Philadelphia, Saunders, 1199-1214.
2. Organisation mondiale de la Santé (1980) *Classification internationale des handicaps: déficiences, incapacités et désavantages*, Genève, OMS
3. Levin V, Gillis TA, Yadav R, Guo Y (2002) Rehabilitation of Patients with Neurological Tumours and Tumour-related

Disabilities. In: Levin V ed., *Cancer in the Nervous System. 2nd Edition*, Oxford University Press.

4. Conference Report (2001) Cancer Rehabilitation in the New Millenium (Supplement). *Cancer*, 92: 970-1048.
5. WHO QOL Group (1998) The World Health Organization Quality of Life Assessment (WHO QOL): development and general psychometric properties. *Soc Sci Med*, 46: 1569-1585.

SITE INTERNET

American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation:
<http://www.aapmr.org/>

SOINS PALLIATIFS

RESUME

- > Le soulagement des symptômes et le soutien des patients et de leurs familles sont au cœur des soins palliatifs. On considère également, entre autres, les besoins culturels et affectifs.
- > Le rôle des soins palliatifs est évalué au mieux à un stade précoce de la maladie, si possible au moment du diagnostic.
- > L'optimisation des soins palliatifs dépend d'une infrastructure (personnel, locaux, médicaments) et d'une méthodologie adaptées (modes d'administration, ajustement des doses par le patient); leurs résultats doivent être évalués.
- > La lutte contre la douleur adaptée à chaque cas est une composante essentielle des soins donnés aux cancéreux. Les traitements adjuvants ne se limitent pas aux besoins médicaux immédiats et doivent également prendre en compte les traditions individuelles et sociales.

Habituellement précédé d'une morbidité importante, le décès dû au cancer peut survenir:

- au moment du diagnostic (en particulier lorsqu'il est posé à un stade avancé, comme c'est généralement le cas dans les pays les moins industrialisés);
 - pendant le traitement, lorsque des symptômes majeurs résultant directement du traitement anticancéreux (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie) sont observés;
 - lorsque la maladie est évolutive et qu'un traitement anticancéreux est peu ou pas efficace (même si ce traitement existe).
- A tous ces stades, le patient a besoin de soins globaux; un patient souffrant d'une maladie qui lui sera fatale doit bénéficier de soins palliatifs de qualité dès que le diagnostic est posé. Des soins complets doivent être proposés en parallèle au traitement anticancéreux, que ce soit dans un but curatif ou palliatif. Cette

approche des soins palliatifs (qui concerne l'ensemble des soins proposés à un patient souffrant d'une maladie qui lui sera probablement fatale) se distingue nettement d'autres modèles de soins apportés aux patients cancéreux, en particulier ceux dans lesquels les soins palliatifs ne constituent qu'une petite partie de la prise en charge globale.

Principes des soins palliatifs

En ce qui concerne les patients dont la maladie est probablement incurable, les objectifs doivent être liés au maintien d'une qualité de vie optimale et au prolongement de la vie, mais non à l'immortalité. Des objectifs non réalistes n'entretiennent pas l'espoir et favorisent au contraire la détresse psychologique.

Les décisions doivent porter sur les soins globaux apportés au patient, y compris les traitements anticancéreux, lorsqu'il est clair qu'un bénéfice personnel en découlera. Pour le patient, la réponse tumorale s'apparente seulement en partie à un bénéfice; un véritable consentement éclairé doit être obtenu du patient dans des circonstances normales, ou de son représentant s'il n'est pas en mesure de le donner [1-4].

Au cours des vingt dernières années, les progrès de la médecine et des soins infirmiers palliatifs ont grandement amélioré les différents traitements qui peuvent être proposés aux patients souffrant des complications d'une maladie avancée, comme l'obstruction gastro-intestinale, par exemple. Au-delà de ces considérations globales, les problèmes spécifiques suivants doivent être considérés pour les soins palliatifs dispensés à chaque patient :

- le soulagement des principaux symptômes à tous les stades de la maladie, en particulier le soulagement de la douleur cancéreuse ;
- l'apport de soins globaux aux patients dont le décès est proche ;
- le soutien de la famille au cours de la maladie et après le décès du patient.

Adaptation des soins palliatifs

L'évaluation des soins palliatifs peut être liée à des problèmes structurels (par exemple, personnel, installations, médicaments), des processus (modes d'administration des soins) ou des résultats cliniques [5]. En pratique, cette évaluation portera sur l'ensemble des trois catégories, qui pourront être examinées aux niveaux local, national et international [6].

L'évaluation doit prendre en compte :

- la disponibilité des médicaments essentiels, notamment de la morphine orale ;
- la disponibilité de professionnels formés auxquels les familles et les services de santé existants peuvent s'adresser, et l'existence de systèmes de formation [7] ;
- les éléments prouvant que les décisions sont justes et prennent en compte l'avis du patient ;
- la mesure des principaux symptômes et de leur soulagement (en particulier de la douleur), pendant et après le traitement anticancéreux.

Des études importantes sur les 'soins de fin de vie' engagées par les Etats-Unis ont mis en évidence des carences importantes. Une Commission faisant autorité a établi un rapport complet sur les soins de fin de vie, intitulé *Approaching Death*



Fig. 6.20 A tous les stades de la maladie, le patient a besoin de soins globaux. Mary Potter Hospice, North Adelaide, Australie du Sud.

pour l'Institute of Medicine de Washington [8]. Ce rapport propose des modifications applicables à l'échelle mondiale. Les soins palliatifs font partie des principales dimensions du modèle de soins proposé ('prise en charge mixte'), du moment où le diagnostic est posé jusqu'à l'issue fatale de la maladie. Ils ne sont pas liés au pronostic (ce qui sous-entend l'échec de tous les traitements anticancéreux disponibles). Il s'agit là d'une approche totalement inédite dont les applications ont des conséquences importantes sur la pratique clinique, l'éducation, la recherche, l'assurance-qualité et les administrateurs (et organismes de financement), ainsi que sur les spécialistes des soins palliatifs.

Le soulagement de la douleur associée au cancer varie et, dans certains cas, il est très insuffisant, même dans les pays disposant des ressources adaptées et de services spécialisés en soins palliatifs. Les obstacles à ce soulagement ont été recensés, et l'on compte parmi eux l'attitude des médecins, l'indisponibilité de médicaments essentiels et les obstacles culturels, particulièrement en ce qui concerne l'utilisation de la morphine. Au niveau des médecins et de la société, la peur qu'ont les patients de devenir dépendants reste souvent un obstacle, malgré le fait que ce type de dépendance ne soit pratiquement jamais observé lorsque les opiacés sont correctement utilisés. La

célèbre Wisconsin Cancer Pain Initiative, lancée au départ par les autorités de tutelle et des professionnels de la santé, a démontré à la satisfaction de tous que la disponibilité croissante de la morphine pour soulager la douleur associée au cancer ne s'est pas traduite par une augmentation du détournement de la drogue à d'autres fins.

Dans les pays moins développés, les soins palliatifs peuvent être basés uniquement sur une approche de santé publique en matière de soulagement de la douleur, les bénéfices obtenus n'étant pas réservés à des cas très limités, mais étendus de manière globale à toute la population. Cette approche s'est révélée particulièrement utile dans des pays comme l'Espagne, où le service mis en place en Catalogne est un modèle d'excellence basé sur la mobilisation de la société et de ses ressources dans le cadre des soins de santé classiques [9]. Les Etats doivent être encouragés à développer des directives nationales soulignant l'importance du soulagement de la douleur associée au cancer; ces lignes directrices existent d'ailleurs dans plusieurs pays. Celles développées par l'OMS insistent sur l'importance :

- d'une politique nationale en faveur de la disponibilité des médicaments utilisés pour soulager la douleur associée au cancer;
- d'une disponibilité réelle des médicaments dans la société et les hôpitaux ;
- d'un programme d'éducation.

Ces éléments peuvent être considérés comme les trois côtés d'un même triangle et doivent tous être mis en œuvre pour pouvoir soulager la douleur associée au cancer. Les médicaments tels que la morphine orale doivent pouvoir être obtenus facilement ; la prescription doit être aisée et aucune restriction géographique ou temporelle ne doit exister. L'utilisation de la morphine dans le soulagement de la douleur associée au cancer doit être dictée par la nature et la sévérité de la douleur, et non par le pronostic.

L'Organe international de contrôle des stupéfiants soutient avec vigueur la libéralisation de la distribution de la morphine pour le soulagement de la douleur associée au cancer et considère la 'mise à disposition d'une quantité adaptée des médicaments soumis à contrôle utilisés à des fins médicales' comme 'un objectif essentiel des traités internationaux sur le contrôle des médicaments' [10]. Malheureusement, l'augmentation importante de l'utilisation de la morphine au cours des dix dernières années n'est souvent pas corrélée avec l'incidence des cancers avancés: il est presque certain que le soulagement de la douleur est souvent très mal adapté aux situations, même si les données sont pour l'instant insuffisantes.

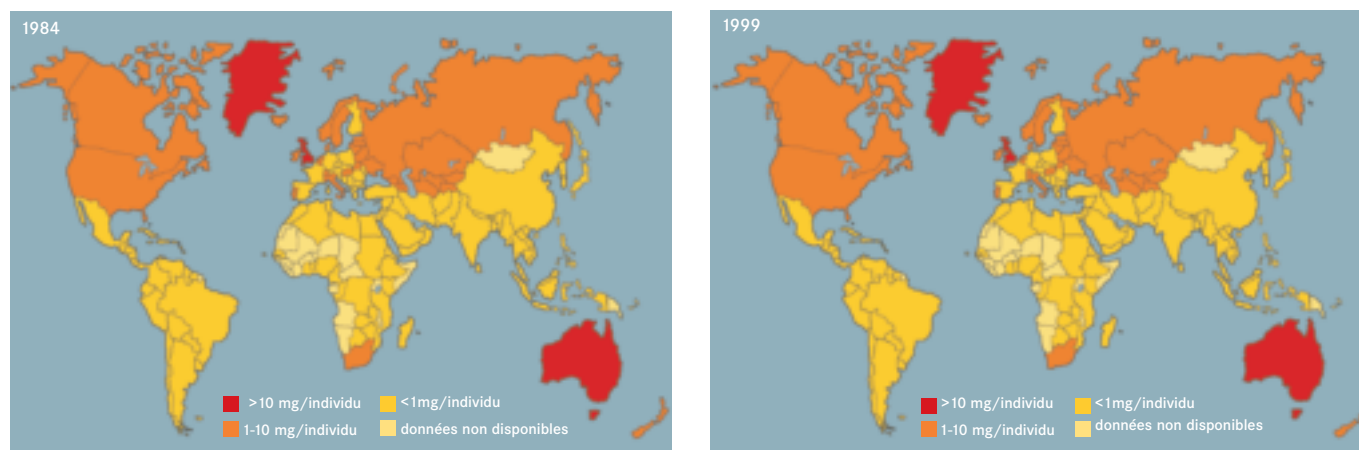


Fig. 6.21 La consommation mondiale de morphine a pratiquement triplé entre 1984 et 1999, principalement grâce à l'OMS, qui insiste toujours plus sur la nécessité d'utiliser de la morphine dans le traitement de la douleur associée au cancer.

Il est établi que certaines modifications des procédures améliorent la probabilité de soulagement de la douleur associée au cancer :

- Prise en compte de la douleur en tant que signe vital à évaluer dans les relevés hospitaliers;
- éducation du public afin d'élargir les attentes relatives au soulagement de la douleur;
- création d'un système de contrôle de la douleur associée au cancer aux niveaux local et national.

- élévation des soins apportés aux patients cancéreux au rang des problèmes de justice sociale : l'OMS reconnaît le soulagement de la douleur comme un droit.

Une initiative cohérente doit maintenant être lancée afin de consolider les acquis de l'OMS et d'empêcher la souffrance inutile de bon nombre d'individus dans le monde, en particulier là où il existe des stratégies peu coûteuses de soulagement de cette douleur.

Organisation des soins palliatifs

L'efficacité des soins palliatifs ne dépend pas nécessairement de l'existence de services de soins palliatifs spécialisés, mais elle implique la mobilisation de services et la reconnaissance de priorités au sein du système de soins de santé dominant, quel qu'il soit. Dans certains pays industrialisés, les services de soins palliatifs spécialisés sont au cœur de la prestation de soins et représentent un catalyseur et une ressource pour les

MEDECINE COMPLEMENTAIRE ET MEDECINE PARALLELE

Dans la plupart des pays industrialisés, la majorité des patients cancéreux ont recours à des traitements complémentaires en plus des soins classiques pour soulager leurs symptômes et améliorer leur qualité de vie. D'autres, moins nombreux, utilisent des médicaments 'alternatifs' dont l'efficacité reste à prouver et qui sont en général invasifs, biologiquement actifs, et souvent présentés comme des alternatives équivalentes aux traitements anticancéreux dont l'efficacité est démontrée. Ces méthodes ont tendance à entraîner des dépenses considérables et de nombreux déplacements. Bon nombre d'entre elles sont associées à des risques importants d'effets secondaires où à un retard significatif dans l'obtention des soins nécessaires. Certaines alternatives, telles que les compléments contenant de fortes doses de vitamine C, les régimes alimentaires spéciaux, le cartilage de requin, l'IsCADOR et le laetrile ont fait l'objet d'études qui ont prouvé leur inefficacité.

En revanche, les bénéfices de certains traitements complémentaires sont bien établis. Des essais randomisés ont montré la valeur de l'hypnose et de l'acupuncture contre la douleur et les nausées, des thérapies centrées sur la relaxation, la musique et les massages pour traiter l'anxiété, la douleur et la dépression, ainsi que le yoga, le Tai Chi et la méditation pour améliorer la force et la stabilité. Ces traitements, ainsi que d'autres traitements complémentaires, sont proposés dans le cadre des programmes anticancéreux classiques. Certains traitements complémentaires, tels que l'assistance psychologique, les thérapies par le rire et l'assistance spirituelle sont utilisés depuis des

dizaines d'années en tant que soins 'de soutien' en médecine oncologique. Dans ce sens, la médecine complémentaire peut être considérée comme une extension des efforts réalisés précédemment pour la prise en compte des besoins généraux des patients (Cassileth BR, *The Alternative Medicine Handbook: The Complete Reference Guide to Alternative and Complementary Therapies*, WW Norton & Company, 1998).

Les promesses de la botanique sont très sous-exploitées et des études sérieuses doivent être menées afin de déterminer leur valeur dans la lutte contre le cancer ou leur capacité à améliorer le bien-être (Duke JA, *The Green Pharmacy*, New York, Rodale Press, 1997; Tyler VE, *Herbs of Choice: The Therapeutic Use of Phytomedicinals*, 1993 et Tyler VE, *The Honest Herbal: A Sensible Guide To The Use of Herbs and Related Remedies*, 1994, tous deux publiés par Pharmaceutical Press).

Toutefois, de nombreux médicaments à base de plantes sont toxiques, contaminés ou ont une influence négative sur les médicaments classiques. Ainsi, on sait maintenant que le millepertuis, utile dans le traitement de la dépression légère et modérée, diminue la concentration sanguine des inhibiteurs de protéase, de cyclosporine et d'autres médicaments immunosuppresseurs, ainsi que des pilules contraceptives, des hypolipémiants, de la Coumadin et des agents chimiothérapeutiques. Face à de tels problèmes, les oncologues doivent se montrer vigilants quant aux interactions potentielles, dont certaines, si ce n'est la plupart, n'ont pas fait l'objet d'études. Il est probablement plus sûr pour les patients de cesser d'utiliser les produits à base de plantes et autres produits disponibles sans ordonnance lorsqu'ils reçoivent un traitement anticancéreux.



Fig. 6.23 Les massages font partie des thérapies de relaxation.

Le bénéfice et les problèmes liés à la médecine complémentaire et parallèle vont probablement continuer à coexister dans la thérapeutique anticancéreuse. Le défi que doivent relever médecins et patients consiste à promouvoir et à tirer profit des traitements complémentaires bénéfiques en rejetant les alternatives non valables. Ces dernières années, médecine complémentaire et médecine conventionnelle sont de plus en plus associées, ce qui a entraîné la création de la médecine intégrée. Cette synthèse du meilleur des traitements complémentaires et des soins classiques ouvre la voie vers une prise en charge du cancer plus globale, plus humaine, répondant aux besoins, et qui, on l'espère, caractérisera l'avenir de la cancérologie.

PROBLEMES EMERGENTS LIES AUX SOINS PALLIATIFS

1. L'adaptation des ressources nécessaires aux soins (en particulier et au moins pour le soulagement de la douleur) aussitôt qu'un cancer probablement incurable est diagnostiqué par rapport aux ressources consacrées au traitement anticancéreux (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie et processus de diagnostic et de contrôle associés).

Il s'agit d'un problème international, mais des informations précises doivent être obtenues. Il mérite l'attention des économistes de la santé et une bonne connaissance des principes de l'OMS.

2. Le droit de mourir et de se laisser mourir : un problème dans les environnements de haute technologie.

Les circonstances dans lesquelles un traitement vain ne doit être ni engagé, ni maintenu, doivent être considérées.

3. La formation des professionnels, en particulier des médecins, aux connaissances, aux attitudes et aux compétences cliniques essentielles aux soins palliatifs contemporains.

L'audace et l'excellence qui caractérisent le programme national des Etats-Unis destiné à l'ensemble des médecins du pays peuvent avoir un impact mondial.

4. L'incidence grandissante du cancer (notamment des types de cancer les plus difficiles à traiter), en particulier dans les pays les moins industrialisés, associée au vieillissement de la population, à une consommation de tabac importante et à la pollution industrielle.

Dans de telles circonstances, l'équilibre entre les tentatives de guérison et les soins devient plus essentiel ; les soins doivent être apportés de manière efficace et maintenus au sein de l'ensemble de la population qui en a besoin. Il s'agit là de défis majeurs.

5. L'évaluation de l'adaptation des soins palliatifs à l'ensemble d'une société.

6. Les problèmes éthiques liés à la disparité des soins disponibles dans des circonstances variables à travers le monde (différences entre les pays et à l'intérieur des pays): pouvons-nous continuer à tolérer de telles disparités au cours de ce millénaire ?

Fondateur du réputé Hastings Institute for Ethics, Daniel Callaghan a récemment écrit : « L'importance essentielle de la médecine de soins palliatifs ne réside pas uniquement dans le bénéfice qu'elle peut apporter en fin de vie, mais également dans le remaniement des objectifs de la médecine, par sa tentative pour mieux équilibrer les soins et le traitement à visée curative, tout au long de la vie et pas seulement à la fin de celle-ci (...). Nous avons avant tout besoin d'une 'médecine durable' (...), qui accepte la mort en tant que composante de la condition humaine, n'est pas obsédée par la lutte contre la maladie et assimile le progrès à un apprentissage de comment mieux vivre et mourir en considérant la mortalité comme une marque fondamentale de la condition humaine. (Callaghan D, *J Palliat Care*, 8: 3-4, 2000; Callaghan D, *The troubled dream of life*, New York, 1993).

patients et les familles dont les problèmes sont plus lourds que la moyenne. Nous avons déjà fait référence à l'approche de santé publique consistant à mobiliser l'ensemble du système de soins de santé pour s'occuper des patients dont la maladie leur sera fatale, où qu'ils vivent. Cette approche passe par l'affectation de ressources adaptées aux patients concernés.

L'OMS recommande de consacrer aux soins palliatifs la moitié des ressources disponibles pour les soins dispensés aux patients cancéreux dans les pays industrialisés ; en d'autres termes, les ressources consacrées aux soins palliatifs devraient être égales à la somme des ressources disponibles pour l'ensemble des traitements anticancéreux (chirurgie, radiothérapie et chimiothérapie). Toujours selon l'OMS, au moins 80% des ressources devraient être consacrées

aux soins palliatifs dans les pays en développement. Elle souligne également qu'aucune mesure, autre que la mise à disposition étendue de soins palliatifs, n'est susceptible d'améliorer autant la qualité de vie des populations.

Soins palliatifs et douleur associée au cancer à travers le monde

Les progrès mondiaux des soins palliatifs dépendent moins de la création de services de soins palliatifs spécialisés distincts des soins de santé classiques que de l'intégration des principes des soins palliatifs dans le système global de soins de santé. Celle-ci dépendra d'un important effort de planification qui aura des implications administratives, éducatives et de recherche, ce qui justifiera la mise en œuvre de programmes de démonstration spécialisés. De nombreuses informations sont

aujourd'hui disponibles en ce qui concerne les progrès internationaux accomplis par les services de soins palliatifs spécialisés ou par les systèmes de soins de santé classiques en la matière; des directives ont été élaborées par les autorités compétentes, dont l'Association Internationale pour les Hospices et les Soins Palliatifs. Les problèmes existent quel que soit le contexte, mais les progrès accomplis commencent à être reconnus. Dans les pays moins développés, les services de soins palliatifs sont très variables. Dans les pays industrialisés, les problèmes sont liés à l'application disparate d'un ensemble important de connaissances cliniques. La décision d'orienter des patients concernés vers les services de soins palliatifs spécialisés, comme cela devrait être le cas dans les situations difficiles, dépend des schémas d'orientation, ce qui peut gêner

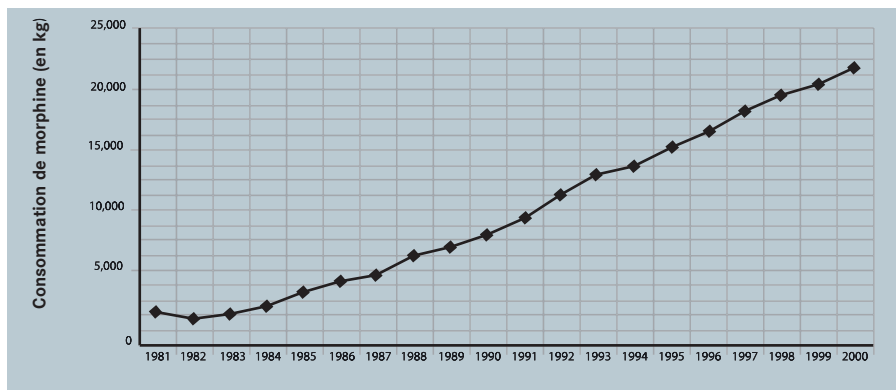


Fig. 6.22 La consommation de la morphine à des fins médicales est en augmentation constante.

la mise à disposition de soins palliatifs optimaux.

Les obstacles à l'atteinte d'un 'bon' niveau de soulagement de la douleur associée au cancer à travers les sociétés de tous les pays, en particulier dans les pays en développement, sont non seulement la diffusion des connaissances dans ce domaine, les changements d'orientation concernant la disponibilité des médicaments et la formation des professionnels de la santé et du public, mais également des problèmes plus subtils et sensibles. On ne compte plus les exemples de retard de mise en œuvre qui ne s'expliquent que par des facteurs culturels, qui doivent être respectés et compris.

Certains de ces problèmes majeurs sont d'ordre spirituel et philosophique et sont particulièrement sensibles dans les pays en développement. Les questions qui suivent sont occultées ou rarement posées ouvertement:

- L'adoption d'une stratégie reconnue de soulagement de la douleur associée au cancer risque-t-elle d'endommager le

tissu spirituel de notre société, de détruire notre conception de la signification de la vie, de la souffrance et de la mort ?

- Etant donné que nous manquons cruellement de ressources, pourquoi devrions-nous consacrer autant de temps, d'argent et d'efforts au traitement de la douleur de ceux qui ne peuvent plus travailler, au lieu d'essayer de guérir davantage d'individus ?

- Pourquoi le soulagement de la douleur cancéreuse est-il si faible en Occident, même dans les centres anticancéreux réputés ?

Ces sujets doivent être discutés dans un climat de confiance et une atmosphère de partenariat.

Il est essentiel que ceux qui tentent d'introduire l'approche de l'OMS relative au soulagement de la douleur soient bien conscients du contexte personnel, culturel et spirituel dans lequel ce nouveau mode de pensée et d'action doit s'intégrer. Les résultats bénéfiques pour les patients et leurs familles sont si importants qu'ils sont peut-être à la clé du changement, celui-ci devant être initié

au sein des populations locales. Cela dit, la conduite rationnelle des administrateurs expérimentés et des cliniciens peut avoir des conséquences spectaculaires. Pour améliorer le soulagement de la douleur associée au cancer dans le monde, le défi actuel consiste à mieux comprendre le contexte psychologique au sein duquel les moyens de soulager cette douleur doivent être mis en œuvre. La connaissance de la structure écologique globale et de ses composantes historique, sociale, économique, psychologique et spirituelle est essentielle au soulagement de la douleur associée au cancer. Sous certains aspects, certains pays dits en développement sont beaucoup plus développés sur le plan psychologique et spirituel que le reste du monde ; il est essentiel que tous reconnaissent que les échanges dans le cadre d'un partenariat constituent le moyen de progresser le plus prometteur du troisième millénaire.

Ceux qui déterminent les politiques de soins de santé ou qui sont en contact avec les patients doivent comprendre non seulement les aspects techniques, mais également la signification culturelle et spirituelle des nouvelles approches de la douleur ressentie par les patients, le besoin de reconnaissance (et non de dissimulation) de cette douleur et l'obligation de soulager la détresse qui peut l'être, sans nier (et en confirmant) les précieuses valeurs qui sont le ciment de la société. Le soulagement de la douleur et les soins palliatifs en général permettent d'exprimer la compassion, l'une des valeurs les plus fondamentales de toute société humaine.

REFERENCES

1. Doyle D, Hanks GW, MacDonald N, eds (1997) *Oxford Textbook of Palliative Medicine, 2nd Edition*, Oxford, Oxford University Press.
2. World Health Organization (1986). *Cancer Pain Relief and Palliative Care*, Geneva, WHO.
3. World Health Organization (1996). *Cancer Pain Relief and Palliative Care*, Geneva, WHO.
4. World Health Organization (1998). *Symptom Relief in Terminal Illness*, Geneva, WHO.
5. Higginson I, ed. (1993) *Clinical Audit in Palliative Care*, Oxford, Radcliffe Medical Press.
6. World Health Organization (2002). *National Cancer Control Programmes: Policies and Management Guidelines, 2nd Edition*, Geneva, WHO.
7. American Medical Association Institute of Ethics (1999) *EPEC Project. Education for Physicians on End of Life Care*, Chicago.
8. Field MJ, Cassel CK, eds (1997) *Approaching Death: Improving Care at the End of Life (Committee on Care at the End of Life, Division of Health Care Services, Institute of Medicine)*, Washington, D.C., National Academy Press.
9. Gomez-Batiste X, Fontanals MD, Roca J, Borrás JM, Viladiu P, Stjernsward J, Ruis E (1996) Catalonia WHO demonstration project on palliative care implementation 1990-1995: Results in 1995. *J Pain Symptom Management*, 12: 73-78.
10. Organe internationale de contrôle des stupéfiants (1999) *Rapport de l'Organe internationale de contrôle des stupéfiants pour 1999*, Vienne, Nations Unies.

SITES INTERNET

The Macmillan Cancer Relief charity, UK:
<http://www.macmillan.org.uk/framed.html>

National Hospice and Palliative Care Organization, USA:
<http://www.nhpco.org/>

International Association of Hospice and Palliative Care, USA:
<http://www.hospicecare.com>

American Pain Foundation:
<http://www.painfoundation.org/>

Education for Physicians on the End of Life Care (EPEC):
<http://www.epec@ama-assn.org>

The WHO Collaborating Center for Policy and Communications:
<http://www.medsch.wisc.edu/painpolicy>

Cancer Pain Release (publication du programme mondiale de communication de l'OMS pour l'amélioration de la lutte contre la douleur cancéreuse, les soins palliatifs et de soutien):
<http://www.whocancerpain.wisc.edu/>

La lutte contre le cancer

L'impact négatif du cancer sur les individus et la société peut être largement réduit grâce à des programmes de lutte contre le cancer. Celle-ci va de la prévention et du dépistage à la prise en charge de la maladie, à la rééducation et aux soins palliatifs. La mise en œuvre des mesures de lutte contre le cancer nécessite une volonté politique, la mobilisation des ressources et une stratégie partagée qui implique les organisations gouvernementales et non gouvernementales, en particulier les services de santé, les associations locales et les associations de patients. L'OMS a réagi à ce défi en proposant des recommandations pour la création de Programmes nationaux de lutte contre le cancer, qui portent en particulier sur les besoins des pays en développement et incluent des perspectives au niveau mondial pour une lutte efficace contre cette maladie.



APPROCHE MONDIALE DE LA LUTTE CONTRE LE CANCER

RESUME

- > La lutte contre le cancer vise à réduire l'incidence de la maladie, de la morbidité et de la mortalité qui lui sont associées, ainsi qu'à améliorer la qualité de vie des patients cancéreux et de leur famille.
- > La prévention, le dépistage, le diagnostic précoce, le traitement et les soins palliatifs constituent les principales approches de la lutte contre le cancer.
- > Les progrès de la lutte contre le cancer dépendent non seulement d'une bonne connaissance du processus de la maladie, mais également de la compréhension des facteurs psychologiques, sociaux, économiques et organisationnels qui déterminent la manière dont les connaissances peuvent être utilisées de manière efficace.

Aujourd'hui estimé à 10 millions de nouveaux cas par an, le fardeau mondial du cancer devrait atteindre 15 millions en 2020, en grande partie à cause des changements démographiques, des effets du tabac et d'autres facteurs de risque. Il faudra un certain temps pour que les mesures de lutte contre le cancer aient un impact majeur sur ces chiffres, même si elles sont appliquées de manière efficace, en reposant sur des stratégies bien planifiées. Toutefois, la prévention pourrait réduire ce fardeau d'environ 2 millions d'ici 2020, et de 6,5 millions d'ici 2040. En revanche, l'impact du dépistage et des traitements sera probablement réduit; même d'ici 2040, la moitié de la réduction potentielle des décès dus au cancer (de 16 à 8 millions) devrait être liée à la prévention, et une proportion largement moindre au dépistage et à des traitements plus efficaces. Par conséquent, il est clair que même si nous ne pouvons pas nous permettre d'ignorer l'application de traitements efficaces à court terme, nous devons donner la

priorité à la prévention pour obtenir la plus grande réduction du fardeau du cancer. La prévention du cancer doit être intégrée à celle de l'ensemble des maladies non transmissibles causées par des facteurs de risque partagés. Les liens entre certains agents infectieux spécifiques et certains cancers permettront également d'adopter quelques-uns des principes de lutte contre les maladies transmissibles.

Approche de l'OMS et lutte contre le cancer

Au cours de ce nouveau siècle, l'importance croissante des maladies non transmissibles, y compris du cancer, représente pour le développement mondial l'un des défis majeurs en matière de santé. Pour relever ce défi de plus en plus important, l'OMS fait figurer la lutte contre le cancer en bonne place dans son programme de travail et sa collaboration technique avec les pays. Avec ses Etats Membres, elle a également élaboré une stratégie mondiale de prévention et de lutte contre les maladies non transmissibles dans laquelle la lutte contre le cancer constitue l'une des quatre priorités principales. Cette stratégie met l'accent sur l'impact grandissant du cancer dans les pays en développement et les souffrances disproportionnées qu'il entraîne dans les populations pauvres et défavorisées. Elle a été adoptée par la 53^{ème} Assemblée mondiale de la Santé (mai 2000); dans sa résolution WHA53.17, l'Assemblée demande aux Etats Membres de mettre sur pied des programmes nationaux efficaces et à l'OMS de fournir le soutien technique nécessaire, ainsi que de coordonner les alliances et les partenariats mondiaux pour les recherches liées à la promotion, au renforcement des moyens et à la collaboration.

L'OMS est impliquée dans la promotion de Programmes nationaux de lutte contre le cancer en tant que stratégie la plus efficace, au niveau national, pour réduire la morbidité et la mortalité par cancer et



Fig. 7.1 Informations sur le SIDA destinées au grand public, affichées sur un centre sanitaire de Côte d'Ivoire. Une liaison efficace entre les programmes de lutte contre le VIH/SIDA et d'autres maladies pourrait faciliter la création de Programmes nationaux efficaces de lutte contre le cancer.

améliorer la qualité de vie des patients cancéreux et de leur famille [1]. Les connaissances médicales sont maintenant suffisamment importantes pour permettre la prévention d'au moins un tiers des cancers, la guérison d'un autre tiers grâce au diagnostic précoce, à l'administration de traitements efficaces et à une lutte adaptée contre la douleur et les autres symptômes, le reste des cancers faisant l'objet de soins palliatifs.

Le développement de programmes nationaux de lutte contre le cancer est un processus qui nécessite l'examen du niveau actuel de la maladie et des soins de santé, l'évaluation de l'impact potentiel des diverses stratégies de lutte contre la maladie (prévention, diagnostic précoce/dépistage, traitement et soins palliatifs), la définition d'objectifs et de priorités, ainsi que l'attribution de ressources. Etant donné que l'incidence du cancer a augmenté dans bon nombre de pays, certains d'entre eux ont reconnu la nécessité de lancer des programmes nationaux de lutte contre le cancer. D'autres ne l'ont pas encore fait. Dans la mesure où les maladies non transmissibles, y compris le cancer, sont de plus en plus prévalentes dans tous les pays, l'OMS s'est engagée à assurer la reconnaissance de l'importance du cancer par tous les Etats Membres. Ceci crée des besoins nouveaux auxquels l'OMS peut largement contribuer en :

- actualisant et en distribuant les informations relatives aux stratégies efficaces de prévention et de lutte contre le cancer ;

- développant une documentation de base sur la planification des programmes nationaux de lutte contre le cancer;
- collaborant avec les pays intéressés pour développer et évaluer leurs programmes nationaux de lutte contre le cancer;
- encourageant les pays à partager leur expérience et à tirer profit de leurs succès et de leurs échecs et à promouvoir l'utilisation des réseaux à l'échelle locale, régionale et mondiale.

Objectifs des programmes nationaux de lutte contre le cancer

Pour réduire le fardeau du cancer, un pays doit être prêt à accorder une certaine priorité aux activités de lutte contre

le cancer et posséder une infrastructure de soins de santé et de santé publique élémentaire. La prévention du cancer doit être définie dans le contexte de la prévention des autres maladies non transmissibles dans la mesure où il existe un certain nombre de facteurs de risque communs. En outre, la détection et le dépistage du cancer, sans oublier la prise en charge des cancers détectés (essentielle à la réussite du dépistage) doivent être définies au sein de l'infrastructure sanitaire existante. Aucun pays ne peut se permettre d'avoir un système de prise en charge du cancer qui soit indépendant des autres installations de soins de santé. Un tel système de prise en charge du can-

cer doit être en mesure de couvrir l'ensemble de la population.

Le personnel impliqué dans la formulation et la mise en œuvre de la stratégie globale doit être composé de professionnels de la santé expérimentés en matière de lutte contre la maladie et de programmes sanitaires à grande échelle, ainsi que d'experts du cancer et autres professionnels de santé. Ceci implique une collaboration entre le Ministère de la santé compétent, les individus chargés des programmes de lutte contre le cancer existants et les représentants des organisations non gouvernementales concernées. Enfin, ce programme doit impliquer le grand public dont la connaissance et la

REORGANISATION DU PROGRAMME DE DEPISTAGE DU CANCER DU COL UTERIN AU CHILI

En 1985, avec l'aide de l'OMS, le Ministère chilien de la santé a lancé un programme national de lutte contre le cancer dans lequel le cancer du col utérin figurait parmi les principales priorités. Au cours des vingt années précédentes, le dépistage opportuniste annuel du cancer du col utérin n'avait pas obtenu les résultats escomptés. C'est pourquoi un programme de santé publique de dépistage du cancer du col utérin fut lancé en 1987. Il s'agissait de proposer un dépistage triennal par frottis aux femmes âgées de 26 à 44 ans. A l'époque, les responsables des services de santé se sont montrés réticents à appliquer l'approche du Ministère. Par conséquent, il a été décidé de limiter les efforts et les ressources à une zone d'expérimentation qui concentre un tiers de la population du pays, la communauté urbaine de Santiago.

L'approche adoptée au sein de la communauté urbaine comprenait une série d'ateliers de formation des professionnels de la santé concernés par le programme, quel que soit le niveau de soins. Un médecin spécialiste de l'éducation et de la communication en matière de santé participait à l'animation de chaque atelier, dont le but était la mise en œuvre progressive des stratégies

définies. Les participants ont reçu des informations relatives au programme, destinées à les motiver ; ils ont appris à évaluer la situation du moment, à comparer celle-ci à la situation à laquelle on souhaitait aboutir, et à développer des stratégies spécifiques pour répondre aux manques constatés alors. Les progrès et les contraintes rencontrées ont été discutés au cours d'un atelier de suivi organisé quelques mois plus tard, et les mesures restant à prendre ont été planifiées selon les résultats. La première stratégie mise en œuvre a consisté à convaincre les femmes prestataires de soins de santé au sein du système sanitaire de se faire dépister. La deuxième stratégie a consisté à contrôler le suivi des femmes dont le frottis était anormal à travers les divers niveaux de soins, dans la mesure où elles faisaient partie d'un groupe clé permettant d'identifier les déficiences du programme. D'autres stratégies ont consisté à proposer un dépistage aux femmes de la population cible, en commençant par des populations facilement accessibles pour étendre progressivement le dépistage à des populations plus importantes.

Sept ans plus tard, au cours d'une réunion de consensus, le programme a été étendu à l'ensemble du pays. Selon des enquêtes nationales bisannuelles, la couverture de la population cible par le frottis de dépistage est passée de 40% en 1990 à 66% en 1997. Le taux de mortalité standardisé sur l'âge est passé de 13,3 en 1970 à 7,7 pour 100 000 femmes en



Fig. 7.3 Au Chili, l'éducation des femmes en matière de dépistage du cancer du col utérin compte parmi les activités régulières de cette clinique de soins de santé primaires.

1999, le taux de réduction étant vraisemblablement plus élevé au cours des cinq dernières années. Au niveau local, le programme a mis en avant l'organisation des réseaux, l'opportunité du diagnostic et du traitement, la fiabilité du dépistage par frottis et les stratégies de promotion du dépistage à bas prix. Au cours des premières années, le soutien financier accordé au programme était minime. Des fonds supplémentaires ont été accordés par le gouvernement seulement après six ans, principalement pour moderniser de l'équipement utilisé au niveau des soins secondaires et soutenir les activités de promotion locales peu coûteuses.

L'UICC : UN ROLE UNIQUE DANS LA LUTTE MONDIALE CONTRE LE CANCER

Fondée en 1993, l'Union internationale contre le Cancer joue un rôle essentiel dans le lancement et le soutien de stratégies efficaces de lutte contre le cancer aux niveaux local, régional, national et international. Ses objectifs consistent à promouvoir les connaissances médicales et scientifiques dans la recherche, le diagnostic, le traitement et la prévention du cancer, ainsi que tous les autres aspects de la lutte contre le cancer à travers le monde. Environ 300 organismes, instituts, comités, associations et ministères de la santé impliqués dans la lutte contre le cancer dans 85 pays industrialisés ou en développement font partie de l'Union, ce large éventail constituant l'un des principaux atouts de celle-ci.

Activités principales

Dans la mesure où l'UICC est la seule organisation mondiale non gouvernementale consacrée à la lutte contre le cancer, elle bénéficie d'une position unique pour encourager et renforcer la coordination et la collaboration avec les autres groupes et organisations concernés, suscitant ainsi un sentiment de responsabilité collective. Organisées à l'initiative du Programme COPES (Cancer, Organisation de la lutte, Programme d'Education publique, Service auprès des malades), les Conférences mondiales des organisations membres de l'UICC illustrent cette collaboration. Le Programme COPES s'est engagé à établir un réseau mondial d'organisations de lutte contre le cancer et à les soutenir dans le renforcement de leurs services. Autre composante essentielle de l'activité de l'UICC, le Comité sur les Activités de Collaboration Internationale (Committee on International Collaborative Activities), qui fonctionne en collaboration avec l'OMS, le CIRC et d'autres organismes compétents pour encourager les Ligues contre le cancer à participer à la promotion des registres du cancer, à la création de programmes nationaux de lutte contre le cancer et de centres de cancérologie. Ainsi, l'UICC agit en faveur du recueil standardisés, des données, de services améliorés et plus accessibles, ainsi que d'une augmentation des taux de survie par le biais d'un programme national de soins de santé global qui va de l'information aux patients aux soins palliatifs destinés à l'ensemble de la population.

Insister sur la prévention et la réduction des disparités

Les stratégies récemment mises en place par l'UICC pour le siècle à venir mettent davantage l'accent sur les campagnes de santé publique, de prévention, de réduction des risques et d'information, ainsi que sur des programmes de dépistage sélectionnés avec soin. Etant donné que le cancer du poumon est la première cause de décès évitable dans le monde, l'objectif de l'UICC est de réduire la consommation de tabac en assurant la promotion de programmes généraux de lutte anti-tabac, et en offrant aux ligues et aux institutions contre le cancer des pays en développement qui partagent cet objectif une assistance technique et une formation à la promotion des mesures à adopter. Le développement des capacités des organisations non gouvernementales et des Ligues contre le cancer, ainsi que la promotion de l'utilisation optimale des connaissances actuelles visant à réduire les disparités existantes en matière de prévention et de soins aux patients cancéreux comptent parmi les autres objectifs de l'UICC. Dans certains endroits, les patients ne sont diagnostiqués qu'à un stade avancé de la maladie et n'ont pas accès à la détection précoce ou au dépistage du cancer dans ses tout premiers stades. L'UICC favorise la formation des professionnels de la santé en se concentrant sur les cancers les plus courants sur lesquels il est facile d'intervenir médicalement (cancer du col utérin, du sein, cancers colorectaux, etc.). Grâce à ses membres, l'Union a les moyens de centraliser et de canaliser les interventions contre le cancer qui permettront de sauver des vies en transférant les techniques cliniques issues des programmes à partir des endroits qui les utilisent vers ceux qui n'en disposent pas encore.

Partager les connaissances

Les associations de l'UICC et les publications de référence diffusées dans le monde entier telles que *l'International Journal of Cancer*, la *TNM Classification of Malignant Tumours* (Sobin L et Wittekind C, 5ème édition, John Wiley & Sons, New York, 1997) et le *Manual of Clinical Oncology* (R. Pollock et coll. 7ème édition, John Wiley & Sons, New York, 1999) considèrent toutes l'UICC comme un point de référence et une ressource pour la diffusion des connaissances sur le cancer et des applications de celles-ci aux soins apportés aux patients.

A travers son réseau d'information (<http://www.uicc.org>), son soutien et son renforcement de l'accès local à l'internet, l'Union contribue à uniformiser l'application des informa-

tions et à la mettre à la disposition du monde entier. Le Telepathology Consultation Centre de l'UICC, qui permet aux anatomo-pathologistes du monde entier d'obtenir un deuxième avis dans les cas problématiques de tumeurs cancéreuses, est un exemple des services rendus gratuitement par le biais de l'internet. Les informations sont également diffusées grâce à des réunions, des ateliers de travail et des congrès. Le Congrès quadriennal sur le cancer de l'UICC participe à l'amélioration de normes homogènes en matière de soins aux cancéreux en proposant une synthèse des derniers progrès réalisés par toutes les disciplines liées au cancer tout en attirant l'attention sur les défis à relever dans les pays en développement.

Le volontariat

Partie intégrante de l'UICC, le volontariat est, pour les organisations, un moyen d'atteindre une efficacité maximale lorsqu'elles souhaitent avoir le plus large impact possible dans la société. L'un des objectifs de l'UICC consiste à enseigner aux institutions et aux Ligues comment recruter, former, motiver et encadrer des volontaires et à soutenir le volontariat dans le monde en menant une campagne d'information mondiale par le biais de ses membres.

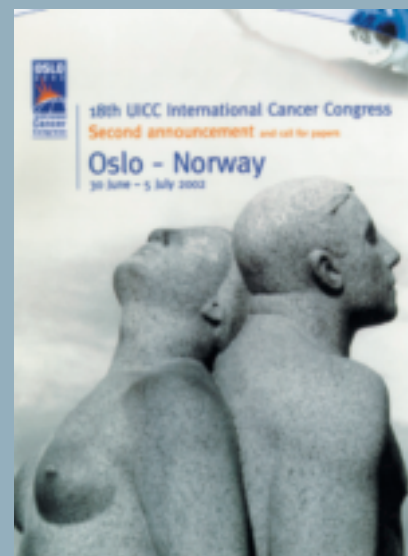


Fig. 7.4 Affiche de publicité pour le Congrès international de l'UICC, en 2002.

prise de conscience du problème peuvent et doivent devenir une force majeure de la lutte contre le cancer.

Il est essentiel que les personnalités politiques soient impliquées dans l'adoption et la mise en œuvre de ces programmes. C'est aux leaders de la santé qu'incombe la responsabilité de convaincre les leaders politiques, les professionnels de la santé et l'opinion publique de l'importance du problème que pose actuellement le cancer à l'échelle nationale et (plus particulièrement) de celui qu'il posera dans l'avenir, ainsi que de définir dans les grandes lignes ce qui peut être fait pour surmonter ce problème. Les objectifs et les priorités varieront selon les pays, en fonction du fardeau national du cancer et des ressources disponibles. Toutefois, les processus à mettre en œuvre dans l'ensemble des pays sont similaires, qu'il s'agisse d'engager un Programme national de lutte contre le cancer pour la première fois ou de réviser un programme existant pour en améliorer l'efficacité.

Composantes des programmes nationaux de lutte contre le cancer

Les éléments essentiels aux programmes nationaux de lutte contre le cancer sont présentés dans les sections précédentes de ce rapport, notamment dans les chapitres consacrés à la prévention et à la prise en charge (Chapitres 4 et 6). Nous envisagerons ici ces activités par rapport à la différence d'impact et de priorité selon les besoins et les situations de plusieurs populations et pays.

Prévention du cancer

Tous les pays devraient accorder la plus haute importance à la lutte anti-tabac dans leur lutte contre le cancer. S'il n'est pas jugulé, le tabagisme entraînera plus de 10 millions de décès liés au cancer (du poumon, pour la majorité) au cours des dix prochaines années [2]. Etant donné les influences multiples de l'alimentation sur le cancer, l'objectif doit aussi consister à encourager la consommation de légumes, de fruits et de produits issus de l'agriculture locale et à éviter les habitudes alimentaires occidentales. Des

politiques relatives à l'alimentation et à l'alcool et des mesures de promotion de l'activité physique doivent être développées au plan local [3].

Sachant que l'on retrouve les facteurs de risque associés au style de vie dans d'autres maladies non transmissibles courantes, la prévention du cancer doit aussi intégrer la lutte contre ces facteurs de risque. Cette prévention doit donc être étroitement coordonnée avec les programmes de prévention d'autres maladies non transmissibles, principalement des maladies cardiovasculaires, les broncho-pneumopathies chroniques obstructives et le diabète. La structure et les mécanismes nécessaires à cette collaboration varieront d'un pays à l'autre selon la situation épidémiologique, les priorités de lutte contre la maladie, les ressources disponibles et les initiatives existantes. Dans certains pays, une structure nationale dépendant du Ministère de la santé, chargée de la promotion sanitaire et de la prévention des maladies, a la responsabilité de planifier, de mettre en œuvre et d'évaluer les initiatives de prévention primaire en collaboration étroite avec le (et grâce à la participation active du) Programme national de lutte contre le cancer, ainsi que d'autres programmes de prévention des maladies non transmissibles. La surveillance continue des niveaux et de l'évolution des facteurs de risque revêt une importance fondamentale dans la planification et l'évaluation des activités de prévention primaire. Il est essentiel de lancer des programmes scolaires efficaces et évalués avec soin pour prévenir le tabagisme et promouvoir des habitudes alimentaires saines. De tels programmes ne sont aujourd'hui efficaces que dans très peu de pays [2]. Les programmes nationaux de lutte contre le cancer peuvent conduire les gouvernements à prendre les mesures nécessaires pour faire en sorte que le grand public soit suffisamment motivé pour adopter des habitudes personnelles saines. Dans certains pays, il peut être nécessaire d'adopter des mesures pour éviter l'exposition à des substances cancérogènes connues dans les industries qui ont été transférées des pays industri-



Fig. 7.2 Formation d'une employée du registre du cancer de Khon Khaen (Thaïlande). Les registres du cancer au sein de la population ou les systèmes de statistiques vitales sont nécessaires à l'évaluation des changements liés à l'incidence et à la mortalité.

alisés. La prévention des maladies infectieuses est également indiquée. Le vaccin contre l'hépatite B devrait être utilisé pour prévenir les futurs cancers du foie dans bon nombre de pays; le renforcement des programmes de lutte contre la schistosomiase est l'approche la plus réalisable pour réduire l'incidence du cancer de la vessie dans certains pays.

Détection précoce du cancer: diagnostic précoce et dépistage des populations

La stratégie du diagnostic précoce consiste à sensibiliser le grand public et les professionnels de la santé. Les campagnes d'éducation sanitaire montrent comment reconnaître les signes précoces de la maladie et encouragent les patients à rechercher rapidement un avis médical. Les professionnels de la santé, en particulier ceux de premier recours, sont formés à l'identification des cas suspects et à adresser ceux-ci au personnel compétent pour un diagnostic rapide.

Etant donné la quantité considérable de ressources concernées, les programmes de dépistage dans la population ne doivent être entrepris dans le cadre de la détection précoce que si leur efficacité a été prouvée, si les ressources (personnel, équipement, etc.) sont suffisantes pour couvrir au moins 70% de la population cible, là où l'on dispose d'installations permettant de confirmer le diagnostic, de traiter et de suivre les patients dont les

L'INITIATIVE DE L'OMS "POUR UN MONDE SANS TABAC"

L'Initiative "Pour un monde sans tabac" est un projet du Cabinet de l'OMS créé afin de diriger l'attention, les ressources et les actions internationales vers le tabagisme, véritable pandémie mondiale qui tue plus de quatre millions de personnes chaque année. On estime que le tabac tuera 10 millions d'individus par an d'ici 2030 et que plus de 70% de ces décès se produiront dans les pays en développement.

La mondialisation du commerce et de la vente de tabac doit encourager l'ensemble des pays à prendre des mesures importantes, à la fois individuelles et collectives, pour libérer leurs populations du fardeau des maladies et des décès liés au tabagisme. L'OMS s'est engagée dans l'élaboration de la Convention-cadre pour la lutte antitabac, qui constitue le premier ensemble mondial de règles issues d'une négociation multilatérale relatives à la lutte antitabac au plan mondial. Actuellement négocié par 191 pays, le traité était prêt à être ratifié dès 2003. Ce nouvel instrument juridique va traiter de problèmes tels que la publicité et la promotion du tabac, la diversification des cultures, la réglementation relative aux produits du tabac, la contrebande, le niveau des taxes, le traitement de la dépendance au tabac, le tabagisme passif et les zones non-fumeurs.

Le défi consiste à conjuguer les efforts pour identifier les solutions nationales et mondiales à un problème qui dépasse les frontières, les cultures, les sociétés et les strates socio-économiques. La Convention-cadre pour la lutte antitabac vise à obtenir la participation de toutes les composantes gouvernementales qui influencent directement la santé publique. Les sciences et l'économie

seront associées à la législation et aux décisions en matière de litiges. Les ministres de la santé collaboreront avec leurs homologues des ministères des finances, du commerce, du travail, de l'agriculture et des affaires sociales pour donner à la santé publique la place qui lui revient.

La Convention-cadre pour la lutte antitabac implique également le développement des capacités nationales des pays à entreprendre des activités de lutte contre le tabac. Il s'agit de fournir une assistance technique à la législation et à bon nombre d'autres domaines. En collaboration avec la Banque mondiale, l'Initiative "Pour un monde sans tabac" s'est penchée sur le problème de l'économie de la lutte anti-tabac. Le travail effectué montre que les craintes liées à l'économie qui ont dissuadé les législateurs de prendre des mesures sont largement infondées. Les politiques qui réduisent la demande de tabac, par exemple l'augmentation des taxes, n'entraîneraient pas de pertes d'emplois à long terme dans une large majorité des pays. Des taxes plus élevées ne réduiraient pas non plus les recettes fiscales, celles-ci ayant tendance à augmenter à moyen terme. En somme, de telles politiques pourraient entraîner un bénéfice sans précédent pour la santé, sans conséquences négatives pour l'économie.

Certains des projets dans lesquels l'Initiative 'Pour un monde sans tabac' est impliquée s'étendent à la surveillance. En collaboration avec les Centers for Disease Control and Prevention (centres de prévention et de lutte contre les maladies) des Etats-Unis, l'Enquête mondiale sur 'les jeunes et le tabac' a été menée dans plus de 50 pays. L'Enquête mondiale sur des professionnels de la santé et le tabac surveille l'évolution du tabagisme, les comportements adoptés pour aider les patients qui cessent de fumer et les connaissances relatives aux effets du tabac sur la santé. La promotion d'un change-



Fig. 7.5 Affiche sur le thème du Sport sans tabac publiée à l'occasion de la Journée mondiale sans tabac (2002).

ment des politiques est à la base de la communication et du travail d'information de l'Initiative 'Pour un monde sans tabac'. Etalé sur deux ans et financé par la Fondation des Nations Unies, le projet 'Le tabac tue : ne soyez pas dupe', qui vise à former les médias et les organisations non gouvernementales à promouvoir les changements de politiques, a été lancé en 1999 et est mené dans plus de 25 pays. La Journée mondiale sans tabac, qui a lieu le 31 mai, porte sur un thème différent chaque année. En 2002, le thème choisi était le Sport sans tabac. Les Centers for Disease Control and Prevention, le Comité olympique international, la Fédération internationale de Football Association (FIFA), l'Aide olympique et d'autres organisations sportives locales et régionales se sont jointes à l'OMS dans cette campagne. En 2002, les Jeux olympiques d'hiver de Salt Lake City (Etats-Unis) et la Coupe du monde de football organisée par le Japon et la République de Corée ont compté parmi les événements sans tabac organisés à travers le monde.

Ces actions et les autres domaines de travail n'ont pour seul objectif que de réduire la consommation de tabac et sauver des vies.

résultats sont anormaux, et là où la prévalence de la maladie est suffisamment élevée pour justifier les efforts et les coûts associés au dépistage. A l'heure actuelle, seul le dépistage du cancer du

col utérin par frottis est justifié à grande échelle ; il devrait être effectué dans tous les pays industrialisés et dans tous les pays en développement où c'est possible. Etant donné l'efficacité beaucoup moins

importante du dépistage du cancer du sein par mammographie, celui-ci ne doit être envisagé que dans les pays où le taux de cancer du sein est élevé, et qui disposent non seulement des moyens pour

financer la technologie de pointe nécessaire, mais aussi de professionnels qualifiés [4]. De tels programmes doivent s'adresser tout particulièrement aux femmes ayant le plus de risques de développer un cancer invasif, c'est-à-dire celles âgées de plus de 30 ans et plus pour le cancer du col, et de 50 à 69 ans pour le cancer du sein.

Traitement du cancer

Les programmes nationaux de lutte contre le cancer doivent non seulement établir des lignes directrices pour intégrer traitements et programmes de dépistage et de diagnostic précoce, mais également proposer des normes thérapeutiques pour les cancers les plus fréquemment observés dans le pays concerné.

L'efficacité des traitements étant variable

selon le type de cancer, celle-ci doit influencer la définition des priorités. Certains traitements nécessitent l'utilisation de techniques sophistiquées qui ne sont disponibles qu'en des lieux disposant de ressources importantes. Etant donné le coût élevé de l'établissement et de l'entretien de telles installations, il est préférable qu'elles soient concentrées dans peu d'endroits à travers un pays, pour éviter l'épuisement de ressources qui pourraient être consacrées à d'autres aspects du programme national de lutte contre le cancer.

L'OMS a établi une liste des médicaments indispensables en oncologie, basée sur la disponibilité de médicaments génériques, qui permet de traiter les cancers hautement prioritaires pour une thérapie, quel que soit le pays [5]. L'OMS

donne également son soutien à l'introduction de la radiothérapie basée essentiellement sur des unités de cobalthérapie dans des établissements appropriés. Dans tous les pays, des mesures doivent être prises pour garantir d'une part l'accès à une thérapie pour tous les patients dont le cancer peut être traité, et d'autre part, veiller au respect de normes de soins appropriées.

Soins palliatifs

Etant donné que les services de soins palliatifs peuvent être proposés de manière relativement simple et peu coûteuse, ils devraient exister dans tous les pays. Les soins palliatifs doivent en effet constituer une priorité importante, en particulier dans les pays où la majorité des patients cancéreux sont diagnostiqués à un stade

LE PROGRAMME DE LUTTE CONTRE LE CANCER DANS L'ETAT DU KERALA (INDE)

Le Programme national de lutte contre le cancer de l'Inde a été défini en 1984 et se concentre sur a) la prévention primaire des cancers liés au tabac, car 50% de tous les cancers du pays étaient dus au tabagisme, b) la détection précoce des cancers accessibles, dans la mesure où les trois formes principales de cancers étaient accessibles (cancer du col utérin, du sein et de la cavité buccale) c) l'augmentation du nombre d'installations consacrées au traitement et d) l'établissement d'une lutte contre la douleur équitable et d'un réseau de soins palliatifs à travers le pays, étant donné que plus de 80% des patients cancéreux se présentaient à un stade très avancé. Situé au sud-ouest de l'Inde, l'Etat du Kerala compte 31 millions d'habitants et a été le premier Etat de l'Union indienne à formuler un programme de lutte contre le cancer pour l'ensemble de son territoire, en 1988, sous forme d'un plan d'action sur 10 ans. Le programme de l'Etat avait les mêmes objectifs que le Programme national de lutte contre le cancer de l'Inde et a été développé avec les conseils de l'OMS. Le programme visait à

développer la connaissance des facteurs de risque et des signes d'alerte précoces. Il devait ainsi permettre à la population d'adopter une hygiène de vie saine, de subir des examens inclus dans des procédures médicales permettant de détecter et de diagnostiquer la maladie à ses premiers stades, ainsi que de recevoir des traitements dans des institutions prévues à cet effet.

La lutte anti-tabac comprenait deux programmes de l'Etat destinés aux adolescents et menés par le biais du système éducatif. Réalisé entre 1993 et 1994, le programme One Lakh Tobacco Free Homes a permis de déclarer 126 000 foyers non-fumeurs. Au cours des deux dernières années, un programme similaire a été mis en place dans plus de 6000 écoles. En ce qui concerne la détection précoce, dans la mesure où les méthodes coûteuses faisant appel à des techniques de pointe étaient au dessus des moyens de l'Etat, le programme mettait l'accent sur l'éducation suivie du diagnostic. La sensibilisation par le biais de cliniques de dépistage opportuniste précoce a été organisée avec le soutien du gouvernement et des organisations bénévoles. Les méthodes d'auto-examen ont été promues, en particulier pour les cancers de la cavité buccale et du sein. Plus de 12 600

volontaires impliqués dans la lutte contre le cancer dans les villages ont été formés à promouvoir l'information sur le cancer et à détecter les signes précoces de la maladie, à encourager et motiver les individus à subir des tests de dépistage diagnostiques et des traitements, ainsi qu'à encourager les contributions financières. Cette activité a été menée dans 85 villages de l'Etat. Des Centres de détection précoce du cancer ont été créés pour centraliser la coordination et la mise en œuvre de programmes de détection précoce à travers l'Etat. L'accent a été mis sur l'amélioration conjointe des traitements et de la détection précoce du cancer. En outre, deux centres principaux de lutte contre la douleur et de soins palliatifs ont été créés dans l'Etat pour superviser l'action d'un réseau de 16 centres périphériques. Les comprimés de morphines sont disponibles depuis 1991 et sont désormais fabriqués localement.

Suite à son évaluation, il apparaît que ce programme a permis la réduction du tabagisme, le stade de la maladie à la présentation est maintenant moins avancé, le nombre de programmes thérapeutiques globaux est en augmentation et un réseau entre les centres de soins palliatifs a été créé.

LA LUTTE CONTRE LE CANCER AUX ETATS-UNIS : LES CENTRES DE SURVEILLANCE ET DE PREVENTION DE LA MALADIE

Le développement, la mise en œuvre, le soutien et l'évaluation des efforts de prévention et de lutte contre le cancer aux Etats-Unis constituent l'un des objectifs des Centres de surveillance et de prévention de la maladie.

Les registres du cancer, les systèmes de surveillance des comportements et des facteurs de risque, la lutte anti-tabac, la lutte globale contre le cancer et les cancers professionnels, environnementaux ou associés à des maladies infectieuses font partie des nombreuses activités des CDC liées au cancer. Les initiatives d'éducation et les interventions des CDC visent, entre autres, à lutter contre les cancers du sein, du col utérin, du côlon et du rectum, de la prostate, de la peau et de l'ovaire, les cancers liés aux maladies infectieuses (par exemple le cancer du foie dû à l'hépatite C et le cancer de l'estomac lié à *Helicobacter pylori*) ainsi que les cancers associés au tabac (tels que le cancer du poumon ou les cancers buccaux). Les CDC reconnaissent l'importance de l'activité physique et de la nutrition dans la prévention des maladies, y compris du cancer, par conséquent ils ont également des programmes relatifs à l'activité physique et à la nutrition.

Développement et renforcement des systèmes de surveillance du cancer

Les données des registres du cancer permettent d'identifier et de surveiller les tendances, les manques, les disparités, les obstacles et les succès liés au cancer, de développer et de guider des plans globaux de lutte et de prévention du cancer à l'échelle des Etats, d'établir des priorités dans la distribution des ressources, de servir de base aux recherches et d'évaluer les efforts réalisés pour la prévention et la lutte contre le cancer. Par conséquent, de telles données doivent servir de base à tous les efforts réalisés en matière de prévention et de lutte.

Bon nombre de pays, parmi lesquels les Etats-Unis, doivent établir, soutenir ou renforcer un système national de surveillance du cancer et utiliser les données de ce système pour prendre des décisions. Pour favoriser le développement de ce système aux Etats-Unis, les CDC ont lancé le National Program of Cancer Registries - Cancer Surveillance System (NPCR-CSS) en janvier 2001. Ce système recevra, évaluera, améliorera, compilera et partagera les données des programmes

financés par ce programme national. Fondé en 1992, le NPCR-CSS soutient les registres de 45 Etats, de 3 territoires et du District de Columbia. Le but de ce programme est d'améliorer au maximum les bénéfices obtenus grâce aux registres du cancer des Etats et des territoires américains en proposant des informations pour l'amélioration de la qualité et de l'utilité des données, et en fournissant des données publiques destinées aux études régionales et nationales. Après la mise en place des registres du cancer, les législateurs et les décideurs doivent soutenir et renforcer ceux-ci :

- en fournissant les fonds et les équipes nécessaires afin que les registres soit bien équipés et que leur personnel bénéficie d'une formation adéquate pour fournir des données complètes, opportunes et précises, pour obtenir la certification de ces données et mener des études.

- le cas échéant, en développant, promulguant et en mettant en œuvre une législation et une réglementation de soutien et de renforcement des registres.

- en faisant en sorte que les données correspondent à des normes d'intégrité, d'opportunité et de qualité et soient ainsi certifiées.

- en encourageant l'intégration des données des registres du cancer et de celles provenant d'autres systèmes de données utiles, telles que des informations géographiques ou des systèmes de surveillance des facteurs de risque. La mise en relation des données peut fournir davantage d'informations sur les facteurs de risque associés au cancer, la manière dont le cancer peut être prévenu, dont la survie peut être prolongée et améliorer le système de prestation des soins de santé.

- en utilisant les données du registre pour développer et examiner les politiques et les programmes, développer et mettre à jour des plans complets de lutte contre le cancer, distribuer les rares ressources et évaluer l'efficacité des mesures engagées.

Prévention du tabagisme

Parmi les facteurs de risque des maladies (y compris du cancer) et des décès, le tabagisme est celui qui est le plus susceptible d'être évité. Pourtant, le tabagisme reste un problème dans le monde entier. En 1999, les CDC ont lancé le Programme national de lutte anti-tabac, qui attribue des fonds à l'ensemble des 50 Etats, au district de Columbia et aux territoires américains pour la conduite d'activités de lutte anti-tabac. Le programme vise à :

- éliminer l'exposition à la fumée de tabac dans l'air ambiant ;
- empêcher les jeunes de commencer à fumer ;
- encourager l'arrêt du tabac auprès des adultes

et des jeunes ;

- éliminer les disparités relatives au tabagisme entre les différentes populations.

Les objectifs du programme sont atteints grâce à quatre composantes: les interventions au niveau local, la promotion anti-tabac dans les médias, les politiques et les réglementations, ainsi que la surveillance et l'évaluation.

Pour assurer le succès des programmes de lutte anti-tabac, les décideurs et les responsables politiques doivent se comporter en leaders, soutenir les études d'évaluation des efforts de lutte anti-tabac et la formation des professionnels des soins de santé. Des bonnes pratiques pour les programmes de lutte anti-tabac (Best Practices for Comprehensive Tobacco Control Programs: <http://www.cdc.gov/tobacco/bestprac.htm>) ont été développées et sont distribuées par les CDC.

Une nouvelle approche : la lutte globale contre le cancer

Dans le monde, les activités de lutte contre le cancer sont fragmentées, non coordonnées et souvent divisées par catégories et financées selon le type de cancer. Aux Etats-Unis, les CDC soutiennent le développement d'une approche intégrée appelée lutte globale contre le cancer (comprehensive cancer control). Elle inclut des programmes, des services et une évaluation de la surveillance, des politiques, de la recherche, des initiatives d'éducation et des interventions. En intégrant ces activités et ces services, les agences de santé et les responsables politiques sont en mesure de mieux définir les priorités d'affectation des ressources limitées et d'exploiter celles-ci au mieux, d'éviter les efforts inutiles ou la répétition de ceux-ci, d'évaluer et d'améliorer l'efficacité de leurs actions. Cette approche vise également à renforcer la coopération et la collaboration des divers programmes et activités liés aux facteurs de risque et au cancer (y compris des systèmes de surveillance).

Les CDC et leurs partenaires ont développé un cadre global de lutte contre le cancer (<http://www.cdc.gov/cancer/ncccp/cccpdf/09Abed67-78.pdf>) qui aidera les Etats et d'autres instances à lutter contre les cancers les plus prévalents, définir des priorités et exploiter les ressources disponibles en quantité limitée. Actuellement, les CDC conseillent et, dans certains cas, attribuent des fonds aux Etats, aux territoires et aux tribus d'Amérique pour le développement et la mise en œuvre de programmes généraux de lutte contre le cancer.

avancé de la maladie et pour la plupart desquels la guérison sera probablement impossible dans les prochaines années. Les prestataires de soins de santé doivent être formés à l'administration des soins palliatifs, à la fois dans les installations de soins de santé et au domicile des patients. L'OMS a développé et distribué des directives pour le soulagement de la douleur associée au cancer; la distribution à grande échelle de la morphine orale est essentielle au soulagement de la douleur et doit être permise par une législation adaptée [6,9].

Gestion du développement d'un programme national de lutte contre le cancer

Même si les pays ne sont pas préparés au même niveau pour le lancement d'un programme national de lutte contre le cancer, tous, même les plus avancés technologiquement, doivent définir des priorités et décider de la meilleure manière de répartir les ressources disponibles. Ceci implique plusieurs étapes gérées avec soin, notamment:

- l'évaluation de l'importance du problème posé par le cancer, c'est-à-dire une analyse de la situation;
- la définition de priorités et d'objectifs mesurables de la lutte contre le cancer ;
- l'évaluation des stratégies possibles pour la lutte contre le cancer;
- la nomination d'un coordinateur des Programmes nationaux de lutte contre le cancer;
- un examen des politiques menées pour assurer la prise de décisions adaptées;
- la définition d'un plan d'action incluant des indicateurs d'évaluation et de gestion mesurables;
- la mobilisation (et la redistribution) des ressources nécessaires.

Une analyse de la situation initiale est essentielle pour comprendre l'importance du problème posé par le cancer, ainsi que pour définir des priorités et redistribuer des ressources. Cette analyse se base sur:

- des données démographiques (relatives à la population);
- des données sur la morbidité, l'incidence et la mortalité par cancer;
- des données sur les autres maladies;
- des informations sur les installations de

soins de santé et les ressources humaines.

Rôle des registres du cancer dans les programmes nationaux de lutte contre le cancer

Les registres du cancer peuvent contribuer à la surveillance en:

- évaluant l'importance du fardeau du cancer et son évolution future probable;
- servant de base à la recherche sur les causes et la prévention du cancer;
- fournissant des informations sur la prévalence et les tendances liées aux facteurs de risque;
- contrôlant les effets du dépistage/de la détection précoce, des traitements et des soins palliatifs.

Les registres du cancer peuvent également proposer une expertise épidémiologique en fournissant en continu des données sur l'incidence, la prévalence, la mortalité, les méthodes diagnostiques, la stadification, les schémas thérapeutiques et la survie. L'une des étapes essentielles de la planification d'un programme consiste à obtenir une implication politique de la part du gouvernement concerné. Il est sans doute tout aussi important de s'assurer la contribution d'un individu bien informé, ayant de solides compétences en gestion et respecté au niveau national pour diriger le programme. Une politique de lutte contre le cancer adaptée doit servir de cadre à un programme équilibré de lutte contre le cancer, à la définition d'objectifs, de principes généraux et de la priorité relative de ceux-ci, ainsi qu'au choix des ressources et des programmes nécessaires à l'exécution de cette politique. Les priorités du Programme sont déterminées par la situation locale, les tendances épidémiologiques et l'existence d'interventions rentables. Parmi les cancers prévalents localement, il faut identifier ceux qui peuvent être prévenus et ceux qui sont sensibles aux traitements et à la détection précoces. Les ressources doivent être distribuées en conséquence, fournies par le gouvernement, complétées par les organisations non gouvernementales et, si nécessaire, par des collectes de fonds exceptionnelles. Le transfert des ressources des domaines non productifs vers les domaines à plus fort potentiel de succès constitue l'un des problèmes

essentiels. Exemple caractéristique, le dépistage cytologique du cancer du col est fréquemment effectué chez les femmes jeunes, et par conséquent à faible risque, alors que le taux de dépistage des femmes plus âgées et à haut risque reste faible. Le guide pratique pour les programmes nationaux de lutte contre le cancer donne des détails complémentaires sur les méthodes de planification [1].

Succès et efficacité des programmes nationaux de lutte contre le cancer

Les Programmes nationaux de lutte contre le cancer permettent d'optimiser l'utilisation des fonds disponibles, apportent une base scientifique solide aux composantes des programmes et encouragent la justice sociale en assurant une couverture équitable de la population. Le développement d'un programme basé sur un cadre internationalement reconnu permet aux professionnels de la santé et au grand public de mieux comprendre les problèmes généraux à résoudre. Dans certains pays, il est particulièrement important d'éviter le gaspillage des ressources publiques et privées disponibles; le soulagement de la souffrance pour un coût raisonnable relève de l'obligation éthique.

Obstacles à l'efficacité des programmes nationaux de lutte contre le cancer

Certains obstacles potentiels peuvent nuire à l'efficacité d'un programme. Par exemple, des conflits d'intérêts peuvent empêcher l'attribution à la lutte contre le cancer des ressources qui lui sont normalement destinées. En outre, dans la mesure où les futurs patients sont inconnus et sous-représentés, l'importance de la prévention peut être sous-estimée, puisque le potentiel de celle-ci ne sera pas reconnu par les professionnels de santé et le grand public. De plus, il existe une tendance qui consiste à s'appuyer de plus en plus sur les technologies de pointe au détriment du potentiel que représente la contribution de techniques moins sophistiquées. Dans le domaine des soins palliatifs, même si les principes ont été clairement définis par l'OMS, la mise à

disposition de la morphine orale et la prescription adaptée de celle-ci dans les hôpitaux ou pour une administration à domicile peuvent rencontrer des difficultés. Parmi les autres obstacles, on citera :

- l'absence de médicaments essentiels et de normes minimales relatives aux soins de santé dans les pays à faible revenu et les populations défavorisées ;
- l'absence de ressources humaines adaptées ;
- l'absence de liens efficaces avec les programmes de lutte contre d'autres maladies (maladies non transmissibles, VIH/SIDA, santé génésique, etc.) ;
- l'absence d'approches croisées efficaces, essentielles à la prévention primaire ;
- la participation insuffisante des organisations locales et non gouvernementales.

Surveillance de l'impact de la lutte contre le cancer

Des mécanismes de surveillance de l'impact des activités de la lutte contre le

cancer doivent être intégrés à la planification des programmes. En général, il faudra s'appuyer sur un registre du cancer dans la population et sur un système reconnu de statistiques vitales. Toutefois, des mécanismes particuliers peuvent être mis en place, notamment si un programme est initialement concentré sur quelques sites de lutte contre le cancer. Les principaux éléments à évaluer sont :

- les tendances de l'incidence du cancer : il s'agit d'évaluer l'impact de la prévention (et du dépistage pour les cancers détectés à des stades précurseurs, en particulier le cancer du col utérin) ;
 - les tendances de la mortalité par cancer : évaluation de l'impact du dépistage et des traitements ;
 - l'évolution du stade des tumeurs : évaluation de l'impact de la détection précoce ;
 - l'évolution de la survie au cancer : évaluation de l'impact des traitements.
- En deuxième lieu, on évaluera également des processus comme la réduction de la

prévalence du tabagisme chez les adultes, les enfants et les adolescents, l'évaluation de la proportion de la population cible dépistée, la proportion de patients cancéreux pouvant être guéris et recevant un traitement, ainsi que la proportion des patients atteints de cancers incurables et sous morphine orale. L'évaluation de ces processus peut être menée dans tous les pays. Cependant, dans les pays ne disposant ni de registres du cancer au sein de la population, ni de systèmes de statistiques vitales, il sera impossible d'évaluer l'évolution de l'incidence ou de la mortalité.

REFERENCES

1. Organisation Mondiale de la Santé (2002) *National Cancer Control Programmes: Policies and Management Guidelines, 2nd Edition*. Genève, OMS.
2. Organisation Mondiale de la Santé (1998) *Guidelines for Controlling and Monitoring the Tobacco Epidemic*, Genève, OMS.
3. OMS/FAO (2004) *Régime alimentaire, nutrition et prévention des maladies chroniques. Rapport d'une consultation OMS/FAO* (Série de Rapports techniques, no 916) Genève, OMS
4. IARC (2002) *Breast Cancer Screening (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 7)*, Lyon, IARC Press.
5. Sikora K, Advani S, Koroltchouk V, Magrath I, Levy L, Pinedo H, Schwartzmann G, Tattersall M, Yan S (1999) Essential drugs for cancer therapy: a World Health

Organization consultation. *Ann Oncol*, 10: 385-390.

6. Organisation mondiale de la Santé (1997) *Traitement de la douleur cancéreuse*, Genève, OMS
7. Organisation mondiale de la Santé (1999) *Traitement symptomatique en phase terminale*, Genève, OMS.
8. Organisation mondiale de la Santé (1999) *Traitement de la douleur cancéreuse et soins palliatifs chez l'enfant*, Genève, OMS
9. Organisation mondiale de la Santé (2000) *Achieving balance in national opioids control policy - guidelines for assessment*. Genève, OMS.

SITE INTERNET

Programme de lutte contre le cancer de l'OMS : <http://www.who.int/cancer/>

LA LUTTE CONTRE LE CANCER DANS LES PAYS EN DEVELOPPEMENT

RESUME

- > Les pays en développement supportent plus de la moitié du fardeau mondial du cancer en termes de nombre de cas et de décès.
- > Certains pays en développement, notamment en Asie et en Amérique du Sud (par exemple la Chine, l'Inde, la Thaïlande, le Brésil, le Pérou, le Costa Rica), ont créé des installations efficaces pour le diagnostic et le traitement, mais de tels progrès restent extrêmement limités dans bon nombre de régions africaines.
- > Les mesures de prévention primaire des cancers les plus prévalents dans une région doivent faire partie intégrante des programmes nationaux de lutte contre le cancer.
- > Etant donné que dans les pays en développement, une grande partie des cancers n'est détectée que tardivement au cours de l'évolution de la maladie, il est légitime de concentrer les efforts sur le diagnostic précoce en améliorant la connaissance et les méthodes diagnostiques. La prestation de soins palliatifs adaptés et le soulagement de la douleur sont tout aussi importants.

Les pays en développement supportent plus de la moitié du fardeau mondial du cancer, même si les taux d'incidence dans ces pays sont peu élevés par rapport à ceux des pays industrialisés [1-3]. Ce fardeau nécessite une planification rationnelle et des investissements adaptés pour la prévention et la détection précoce. Les services de santé de base doivent également évoluer progressivement en tenant compte des ressources techniques et financières existantes, trop souvent limitées dans les pays en développement.

L'examen de l'état actuel de la lutte contre le cancer dans le monde montre que les

progrès des activités de prévention primaire, des initiatives de détection précoce et des soins de santé liés au cancer (y compris des infrastructures et des ressources humaines) sont inégaux. Alors que l'Australie, le Japon et les pays industrialisés d'Europe et d'Amérique ont organisé des systèmes de soins de santé sophistiqués pour la lutte contre le cancer, très peu de progrès ont été accomplis dans ce domaine dans bon nombre de pays d'Afrique sub-saharienne où même les éléments essentiels à une prise en charge minimale du cancer sont inexistantes. En revanche, certains pays d'Asie (Chine, Inde, Iran, Israël, Jordanie, Oman, Philippines, Singapour, Thaïlande, Viet Nam) et d'Amérique du Sud (Argentine, Bolivie, Brésil, Costa Rica, Cuba, Pérou) ont créé et entretiennent avec succès des installations de base pour le diagnostic et le traitement du cancer, au moins dans certaines régions. Ces succès permettront d'étendre les activités de lutte contre le cancer.

Systèmes d'information sur le cancer

Les systèmes d'information fournissant des données sur l'incidence du cancer (registres du cancer dans la population), la survie et la mortalité (registres des décès) permettent une analyse fiable de la situation et la définition de stratégies de lutte contre le cancer. Les données sur l'incidence et la mortalité permettent le suivi et l'évaluation de l'efficacité des mesures de lutte contre le cancer. Même si elles ne sont pas totalement inexistantes, ces données sont loin d'être exhaustives (Tableau 7.1). Dans les pays en développement, les registres du cancer ont été créés à l'aveuglette. Certains ont une politique officielle de soutien aux registres du cancer, mais dans la plupart d'entre eux, l'existence de registres du cancer résulte d'une initiative localisée de cliniciens et d'anatomo-pathologistes spécialisés dans la recherche.

Comme l'indique la liste de l'Association internationale des Registres du Cancer



Fig. 7.6 Membre d'une tribu d'une région rurale à l'Ouest de Java (Indonésie), cet homme porte un vêtement parrainé par un industriel du tabac. La prévalence du tabagisme chez les hommes de cette région s'élève à 84%.

M. Imperi (2000) *Brit Med J*, 321, photo de couverture, reproduite avec la permission du BMJ Publishing Group.

(<http://www.iacr.com.fr/iacrweb.htm>), il existe 131 registres du cancer au sein de la population dans 65 pays en développement situés en Afrique, en Amérique latine et en Asie. Certains couvrent la population nationale (Israël, Oman, Costa Rica), mais la plupart se limitent à certaines régions ou capitales. La fiabilité et l'exhaustivité des données consignées dans ces registres sont variables. Les données d'incidence relatives à 34 populations dans 21 pays en développement ont été décrites dans le volume VII de *Cancer Incidence in Five Continents* [4] tandis que les données sur l'incidence relatives à 57 populations dans 22 pays en développement sont décrites dans le volume VIII. Les données sur la survie après un cancer basées sur la population, qui reflètent le pronostic moyen pour un cancer donné et illustrent donc l'efficacité des services de prise en charge du cancer dans une région donnée, ne sont disponibles que pour 11 populations issues de 6 pays en développement [5, 6].

En revanche, les données sur la mortalité par cancer fournies par seulement 10 pays asiatiques, 8 pays sud-américains et caribéens, et un seul pays africain ont été intégrées dans la banque de données OMS sur la mortalité par cancer vers 1995. Dans certains cas, ces données ne couvraient pas l'ensemble des pays. Il est très probable que bon nombre de ces systèmes d'enregistrement de la mortalité soient incomplets à des degrés divers en termes de capacité à enregistrer tous les décès et les données sur les causes de ceux-ci. Des informations limitées sur la fréquence relative (qui peuvent donner une image restreinte et biaisée du profil du cancer dans une région donnée) obtenues grâce aux registres du cancer hospitaliers ou les départements d'archives médicales sont disponibles dans certains pays en développement qui ne disposent pas de données fiables sur l'incidence. Toutefois, dans bon nombre de pays d'Afrique subsaharienne, les départements d'archives médicales sont souvent rudimentaires ou inexistantes, et ils restent peu développés dans certains pays asiatiques.

La création et l'entretien de systèmes d'information, notamment de registres du cancer au sein de la population, sont essentiels pour soutenir et évaluer les programmes de lutte contre le cancer. L'organisation de tels registres, couvrant des régions sélectionnées disposant de services de soins de cancérologie, semble

être l'approche la plus réalisable à court terme. Des efforts largement plus coordonnés et soutenus sont nécessaires au développement d'un système d'enregistrement de la mortalité fiable sur l'ensemble du pays. L'évolution d'un réseau de registres du cancer sous l'égide du Programme National de Registres du cancer de l'Inde en est un bon exemple.

Efforts de prévention primaire

Il n'existe aucun programme de prévention primaire sérieux et suivi dans un grand nombre de pays en développement. Toutefois, il est communément admis que des efforts doivent être faits pour informer les populations locales. Les individus peuvent par conséquent être encouragés à adopter une bonne hygiène de vie en bénéficiant d'un choix éclairé pour lutter contre les cancers les plus prévalents. Les pays en développement n'ont accordé que peu d'importance aux initiatives d'éducation relatives à la prévention du cancer, comme la lutte antitabac, aux conseils en matière d'habitudes alimentaires et de consommation d'alcool, à la prévention des expositions à certaines infections, à la promotion de l'activité physique, etc. Jusqu'ici, l'éducation sanitaire en matière de cancer a largement résulté d'activités ponctuelles et sporadiques réalisées par des associations de lutte contre le cancer ou des établissements de traitement du cancer.



Fig. 7.7 Ces femmes participent au dépistage du cancer du col utérin organisé par l'OMS à Ambillikai (Inde du Sud) (avec le soutien de la Fondation Bill et Melinda Gates).



Fig. 7.8 Placard où sont stockés les médicaments d'un centre de soins du Burkina Faso. Les ressources sont rares et les médicaments essentiels ne sont souvent disponibles qu'en faible quantité.

Dans beaucoup de pays, la mise en œuvre de mesures fiscales ayant un impact sur la lutte contre le tabagisme et l'alcoolisme, telles que la taxation, incombe

Régions	Nombre de pays disposant de données relatives aux années 1990		
	Données sur l'incidence publiées	Données sur la survie au cancer au sein de la population ²	Données sur la mortalité ³
Afrique (56 pays)	8	Non disponibles	1
Amerique centrale et Amérique du sud (21 pays)	6	Non disponibles	5
Caraïbes (8 pays)	3	1	2
Asie (44 pays)	13	5	7

¹ D'après *Cancer Incidence in Five Continents*, Volume VIII, des articles soumis à comité de lecture et des rapports de registres.

² Références [5, 6]

³ Base de données sur la mortalité par cancer de l'OMS (accessible à l'adresse suivante : <http://www-depdb.iarc.fr/who/menu.htm>)

Tableau 7.1 Existence de données sur l'incidence, la survie et la mortalité par cancer en Amérique du Sud, en Afrique et en Asie.

Régions	Nombre de pays proposant des services de lutte contre le cancer ¹		
	Services de pathologie	Programmes de dépistage	Radiothérapie
Afrique (56 pays)	49	Aucun	20
Amérique centrale et Amérique du sud (21 pays)	21	5	16
Caraïbes (8 pays)	8	1	5
Asie (44 pays)	43	1	32

¹ R. Sankaranarayanan, d'après des observations personnelles.

Tableau 7.2 Installations de diagnostic et de radiothérapie dans les pays en développement.

aux ministères des finances. Ces décisions peuvent être influencées par des considérations fiscales, des pressions commerciales et agricoles et, dans une moindre mesure, par des considérations de santé publique et de promotion de la lutte contre le cancer. Les politiques de fixation des prix du tabac et de l'alcool sont des facteurs importants qui influencent la consommation et participent à la prévention du cancer. Dans une large mesure, la fixation des prix a sans doute contribué à prévenir des augmentations importantes de la consommation de produits du tabac manufacturés, tels que les cigarettes dans plusieurs pays d'Afrique sub-saharienne et dans le sous-continent indien. Les politiques à long terme visant à proposer d'autres emplois dans l'agriculture et le commerce à ceux précédemment impliqués dans la production, la commercialisation et la vente de tabac n'ont pas beaucoup attiré l'attention jusqu'à présent, dans les pays où l'industrie du tabac contribue largement à l'économie. Les mesures législatives peuvent influencer la publicité, les avertissements sanitaires, les ventes et la consommation de tabac et d'alcool tout en réduisant l'exposition professionnelle à des substances toxiques. De telles mesures sont souvent promulguées par les gouvernements. Toutefois, les moyens consacrés à leur application par les différentes agences concernées attirent peu l'attention. En fait, les mesures législatives existantes ne sont souvent pas mises en œuvre ou

appliquées dans bon nombre de pays, parfois parce qu'elles exigent que les connaissances, la volonté et la coordination entre les diverses agences impliquées soient améliorées.

Même si environ 31 pays en développement à haut risque et à risque intermédiaire ont mis en œuvre la vaccination contre l'hépatite B dans le cadre d'un programme de vaccination, la couverture de ce programme doit être améliorée. En Afrique sub-saharienne, où le risque d'infection par le VHB est élevé, seuls quatre pays ont mis en œuvre la vaccination contre le VHB. Le manque de ressources financières adéquates constitue un obstacle majeur à l'adoption de la vaccination contre le VHB dans bon nombre de pays en développement à haut risque.

Installations pour l'orientation des patients, la détection, le traitement et les soins

Le programme de lutte contre le cancer d'un pays ne peut être développé et fonctionner sans l'existence d'un réseau de laboratoires et d'hôpitaux disposant des installations nécessaires à un premier diagnostic et au traitement. Il implique également l'existence d'un réseau d'établissements d'orientation adaptés pour les trois niveaux de soins (primaire, secondaire et tertiaire). Dans les pays en développement qui disposent de telles installations (Afrique du Sud, Algérie, Argentine, Brésil, Chine, Costa Rica, Cuba, Égypte, Inde, Jordanie, Kenya, Philippines,

République de Corée, Singapour, Thaïlande, Tunisie, Viet Nam, Zimbabwe, etc.), les services de diagnostic et de traitement ont été principalement établis dans le secteur des soins tertiaires.

Diagnostic et détection précoce

L'histopathologie, les services d'imagerie simple (limités à la radiologie et à l'échographie diagnostiques conventionnelles) et l'endoscopie simple comptent parmi les installations de diagnostic minimales nécessaires à la détection du cancer. Ces installations vont contribuer au diagnostic et à l'évaluation de l'étendue clinique de la maladie, au choix des options thérapeutiques et au pronostic. Les services chirurgicaux pour une exérèse radicale des tumeurs, la radiothérapie et la chimiothérapie (fourniture des médicaments essentiels sélectionnés pour un traitement adjuvant ou principal) font partie des ressources cliniques de base.

La détection précoce peut être menée grâce au dépistage, à la recherche des cas et à l'éducation sanitaire [7]. Bon nombre de pays en développement n'ont pas d'activité soutenue et concentrée en faveur de la détection précoce dans leurs services sanitaires. Le dépistage nécessite une infrastructure dédiée et a un coût important. Dans plusieurs pays en développement, il est impossible d'introduire des programmes de dépistage étant donné les contraintes techniques et financières. Le dépistage du cancer du col utérin par frotis a été introduit dans quelques pays sud-

LE CENTRE INTERNATIONAL DE RECHERCHE SUR LE CANCER : LA RECHERCHE SUR LE CANCER AU SERVICE DE LA LUTTE CONTRE LE CANCER

Le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC, <http://www.iarc.fr>) fait partie de l'Organisation mondiale de la Santé. Sa mission consiste à coordonner et à mener des études sur l'étiologie du cancer humain et les mécanismes de la cancérogenèse, ainsi qu'à développer des stratégies scientifiques de lutte contre le cancer. Le Centre participe à des études épidémiologiques et de laboratoire et diffuse des informations scientifiques par le biais de publications, de réunions, de formations et de bourses. Le travail du Centre comporte quatre objectifs principaux :

Surveillance de l'incidence mondiale du cancer

Le CIRC étudie l'incidence, la mortalité et la survie au cancer dans de nombreux pays, et joue par conséquent un rôle prépondérant dans l'enregistrement des cas de cancer à travers le monde. Le CIRC soutient et coordonne des registres du cancer dans le monde en participant à la planification initiale et en fournissant des conseils préliminaires, en formant les personnes impliquées et en proposant des manuels de formation, des guides et des logiciels ; il participe également au recueil et à l'analyse des données. Le Centre fournit le secrétariat de l'Association internationale des Registres du Cancer (qui rassemble les registres de plus de 100 pays) et du Réseau européen des Registres du Cancer. Le CIRC collabore tout particulièrement avec les pays en développement, notamment par le biais d'études sur le terrain visant à identifier les causes du cancer qui sont importantes localement. Les données des registres du cancer du monde sont régulièrement publiées dans les volumes de *Cancer Incidence in Five Continents* et enregistrées dans les bases de données GLOBOCAN et EUCAN, qui sont également disponibles au format électronique (<http://www-dep.iarc.fr>).

Identification des causes du cancer

L'étiologie du cancer est au centre des préoccupations depuis la création du Centre. Dans le cadre d'investigations en laboratoire, d'études épidémiologiques et de réunions de groupes de travail, plus de 800 agents et expositions ont été étudiés afin d'identifier clairement ceux responsables du cancer chez l'homme. Les célèbres Monographies du CIRC sur l'évaluation des risques de cancérogénicité pour l'homme (<http://www-cie.iarc.fr/defaultfr.htm>) constituent des rapports qui font autorité en matière de risques posés par ces agents et expositions. Parmi les monographies récemment publiées, on peut citer *Man-made Vitreous Fibres*, *Non-ionizing Radiation Part 1*, *Some Thyrotropic Agents* et *Some Industrial Chemicals*.

Elucidation des mécanismes de la cancérogenèse

Les recherches du CIRC en laboratoire portent sur les liens entre les agents cancérogènes et l'ADN, dans le but d'élucider les mécanismes de la cancérogenèse. Elles visent tout particulièrement à identifier les mutations induites par les agents cancérogènes, les mutations exogènes et les mutations héréditaires impliquées dans la modification des gènes suppresseurs de tumeurs. Ainsi, le CIRC alimente la base de données sur les mutations de *p53*, qui contient plus de 16 000 mutations recensées du gène suppresseur de tumeur *p53* (<http://www-p53.iarc.fr/index.html>). Ces connaissances permettent non seulement d'en savoir plus sur la biologie du cancer, mais contribuent également à l'identification des stades où il peut être possible d'intervenir pour prévenir la progression vers la pathologie clinique. Le CIRC mène des études en collaboration avec des chercheurs et des institutions de recherche et de santé publique dans plus de 60 pays.

Développement de stratégies scientifiques de lutte contre le cancer

Les programmes du CIRC visent à définir des approches de prévention du cancer. Ceci comprend à la fois la prévention primaire et la détection précoce des cancers. Parmi les instituts de recherche sur le cancer, le rôle du CIRC se caractérise par sa concentration sur la



Fig. 7.10 Le Centre international de Recherche sur le Cancer, basé à Lyon (France).

prévention du cancer, par l'accent mis sur les études combinant des approches épidémiologiques et de laboratoire, et par le forum qu'il constitue et le soutien qu'il apporte aux initiatives de collaboration internationale. En 1996, le CIRC a défini un programme d'évaluation des stratégies de prévention du cancer dont les résultats sont publiés dans la série des *Handbooks of Cancer Prevention*. Les premiers volumes de cette série portent principalement sur la chimioprévention du cancer, comme ceux intitulés *Retinoids et Sunscreens* ; parmi les volumes suivants, on citera *Weight Control and Physical Activity et Breast Cancer Screening*. Bien que la mise en œuvre des mesures de lutte contre le cancer ne soient pas au cœur de sa mission, le CIRC participe à des interventions dans le but de tester leur efficacité dans la prévention du cancer ou le diagnostic précoce des tumeurs. Par exemple, l'Etude d'intervention contre l'hépatite en Gambie vise à évaluer l'efficacité de la vaccination contre le virus de l'hépatite B des nouveau-nés dans la prévention du cancer et d'autres pathologies hépatiques. En règle générale, le CIRC ne participe pas aux études sur le traitement du cancer.

LA LUTTE CONTRE LE CANCER DANS UN DISTRICT RURAL D'INDE OCCIDENTALE

Le Tata Memorial Centre de Bombay est le fer de lance de la lutte contre le cancer en Inde occidentale et l'un des principaux centres polyvalents de lutte contre le cancer du pays. Il a soutenu l'initiative d'une organisation bénévole, la Ashwini Rural Cancer Research and Relief Society, impliquée dans la lutte contre le cancer dans une région rurale de l'Inde occidentale défavorisée sur les plans éducatif et industriel. La Société a souhaité mettre sur pied un centre global de lutte contre le cancer dans la ville de Barsi, (district de Solapur, Etat de Maharashtra) afin de proposer à la communauté rurale défavorisée des services pluridisciplinaires couvrant la prévention du cancer, la détection précoce, le traitement, le soulagement de la douleur et les soins continus, et de mener des études de lutte contre le cancer orientées vers les populations locales. C'est ainsi que le Nargis Dutt Memorial Cancer Hospital a été créé en 1982. Le Tata Memorial Centre a, sous l'égide de son projet d'extension de la lutte contre le cancer en milieu rural, fourni une assistance technique constante pour l'organisation et le développement des services cliniques et sociaux de cet hôpital.

Une installation de chirurgie anticancéreuse comprenant une clinique de consultations externes et une salle d'opération a tout d'abord été mise en place, tandis que le Tata Memorial Centre formait deux chirurgiens aux principes et à la pratique de la chirurgie oncologique ainsi que le personnel médical et paramédical. Un programme d'éducation sanitaire a été lancé dans les districts ruraux entourant l'hôpital pour sensibiliser la population au problème du cancer. Des laboratoires d'histopathologie et de cytologie furent bientôt créés, suivis par des installations d'endoscopie et de radiologie. En 1987, un équipement d'échographie fut ajouté. Les installations de chirurgie et de diagnostic furent donc créées dès le départ, parallèlement au lancement des programmes de sensibilisation des populations.

Dans une partie du district rural couvert par l'hôpital (Barsi, Paranda, Bhum Tehsils), un registre du cancer au sein de la population a été créé en 1987 avec la collaboration de l'Indian Council of Medical Research pour

surveiller l'incidence du cancer. Pour la première fois, des données fiables sur l'incidence du cancer dans les milieux ruraux de l'Inde ont pu être obtenues. Les résultats du registre ont révélé que le cancer du col utérin était responsable de la moitié du fardeau lié au cancer chez les femmes. Pendant ce temps, les efforts de sensibilisation au problème du cancer se sont intensifiés et la proportion de femmes souffrant d'un cancer du col diagnostiqué à des stades cliniques plus précoces n'a cessé d'augmenter au fil des années.

Une installation de radiothérapie incluant un appareil de télécobalthérapie Theratron Phoenix, un équipement de brachythérapie, un système de planification des traitements et un laboratoire de radiophysique a vu le jour en 1995 grâce au soutien du Ratan Tata Trust de Bombay. Un service d'oncologie médicale a été inauguré en 1995 et un scanner CT ajouté en 1999. Les équipes techniques en charge de ces installations ont été formées par le Tata Memorial Centre.

En 1995, le Nargiss Dutt Hospital a lancé en collaboration avec le CIRC une étude d'intervention randomisée contrôlée afin d'évaluer les conséquences de l'éducation sanitaire ciblée sur la détection précoce des cancers du col utérin. Cette initiative, qui en est maintenant à sa sixième année, a permis la détection précoce et un prolongement de la survie, suivis d'une baisse non significative des décès dus au cancer du col dans le district où l'éducation sanitaire a été proposée, par rapport au district témoin.

L'hôpital est aujourd'hui un centre polyvalent de lutte contre le cancer qui dispose de 80 lits pour ses malades, ainsi que d'un dortoir. Il répond aux besoins liés au cancer d'environ 8 millions de personnes qui vivent dans les districts environnants de Solapur, Osmanabad, Latur, Ahmed Nagar, Beed et Aurangabad (Maharashtra, Inde occidentale). L'institution est dirigée par un directeur et dispose de deux chirurgiens oncologues, d'un oncologue radiothérapeute, d'un médecin, de deux anesthésistes, d'un anatomo-pathologiste, de trois médecins permanents, d'un épidémiologiste, de deux techniciens en anatomo-pathologie/cytologie, de trois techniciens de laboratoire, d'un physicien, de trois techniciens en radiologie, de douze infirmières en oncologie et de quelques autres profession-



Fig. 7.11 Le Nargis Dutt Memorial Cancer Hospital de Barsi (Inde).

nels de la santé. Environ 1400 nouveaux patients cancéreux sont enregistrés chaque année, et quelque 6000 visites de suivi ont lieu. Les laboratoires procèdent à l'examen histologique d'environ 1700 spécimens et quelque 4000 procédures d'imagerie radiologique sont effectuées chaque année. Environ 400 procédures chirurgicales majeures et 550 procédures par endoscopie ont lieu ; 700 patients sont traités par radiothérapie et 500 reçoivent une forme quelconque de chimiothérapie.

En 1999, le Nargis Dutt Hospital a lancé une étude d'intervention randomisée incluant 160 000 femmes afin d'évaluer l'efficacité comparative et la rentabilité de plusieurs modalités de dépistage du cancer du col utérin : l'inspection visuelle à l'acide acétique, la cytologie cervicale à un degré moindre, et le test de recherche de l'ADN du VPH dans la prévention du cancer du col utérin en collaboration avec le Tata Memorial Centre et le CIRC.

Le Nargiss Dutt Hospital s'est transformé en un centre communautaire majeur de prise en charge du cancer qui propose des services complets de lutte contre le cancer regroupant des services de détection, de traitement et de prévention à une importante population rurale du centre de l'Inde. Les programmes sont soutenus financièrement grâce aux revenus générés par l'hôpital, aux subventions gouvernementales ponctuelles, aux bourses de recherche et aux dons. Les services sont proposés gratuitement ou subventionnés pour environ la moitié des patients enregistrés. Le modèle de lutte contre le cancer en milieu rural développé par le Tata Memorial Centre et le Nargiss Dutt Hospital constitue une base idéale dont peuvent s'inspirer bon nombre d'endroits où les ressources sont faibles.

américains (Brésil, Chili, Colombie, Costa Rica, Cuba et Mexique) et un pays asiatique (Singapour) ; selon le cas, il couvre la population nationale ou certaines populations urbaines [8]. Toutefois, la plupart de ces programmes n'ont été associés à aucune baisse de l'incidence ou de la mortalité. Un programme de dépistage du cancer buccal a été créé à Cuba ; là encore, la baisse de l'incidence ou de la mortalité par cancer buccal reste à prouver [9]. Singapour et Cuba disposent d'installations de détection précoce du cancer du sein dans leurs services de soins de santé.

L'examen du nombre de services de traitement et de diagnostic dans les pays en développement (Tableau 7.2) montre qu'il en existe particulièrement peu en Afrique sub-saharienne, celle-ci disposant de très peu d'installations d'histopathologie. La plupart des pays de la région ne possèdent qu'un seul laboratoire d'anatomie pathologique où travaillent un à deux anatomo-pathologistes. Seuls six pays disposent de plus de deux services d'histopathologie et de plus de quatre anatomo-pathologistes au total. Dans la plupart des pays, l'équipement des laboratoires est vétuste, fonctionne mal, est utilisé par deux techniciens au plus qui ont été formés localement, et aucune procédure de contrôle de la qualité n'est mise en place. Ce personnel n'a aucune possibilité de formation continue.

Dans bon nombre de pays d'Afrique subsaharienne, les services de santé publique disposent rarement d'autres installations telles que des installations de radiologie diagnostique conventionnelle (sans systèmes d'imagerie informatisés), d'échographie et d'endoscopie. Lorsqu'elles existent, ces installations ne sont pas accessibles à la plupart des individus dans la mesure où elles se trouvent dans les capitales et que l'accès à celles-ci implique des dépenses.

Chirurgie

D'une manière générale, la chirurgie joue un rôle important dans le diagnostic et le traitement du cancer. L'exérèse de la masse tumorale est curative pour bon nombre de cancers solides localisés. Les

installations de diagnostic simple et de chirurgie thérapeutique sont disponibles dans les hôpitaux régionaux de plusieurs pays d'Asie et d'Amérique latine ; celles destinées aux procédures chirurgicales plus radicales se trouvent dans les hôpitaux universitaires et dans d'autres centres de soins tertiaires de ces pays. Il existe également un grand nombre de chirurgiens expérimentés.

Les installations de traitement sont plus rares dans la plupart des pays d'Afrique subsaharienne. Les services chirurgicaux sont très limités et seuls quelques départements (chirurgie générale, gynécologie, orthopédie, urologie, etc.) liés aux hôpitaux universitaires proposent des services limités dans le cadre des services généraux destinés à la prise en charge de plusieurs maladies, et ce uniquement pour les patients en mesure de payer les soins. Les services chirurgicaux disponibles se limitent souvent à des procédures de chirurgie abdominale et pelvienne, aux mastectomies, à l'exérèse de tumeurs superficielles et aux biopsies. Les services d'oncologie chirurgicale répondant aux besoins des patients cancéreux n'existent que dans les capitales/zones urbaines de quatre pays d'Afrique subsaharienne.

Radiothérapie

Les services de radiothérapie nécessitent des fonds importants pour l'équipement, les locaux et autres infrastructures, ainsi que pour du personnel qualifié. La maintenance et le calibrage adaptés de l'équipement sont essentiels pour proposer de manière durable un traitement sûr et de bonne qualité. Il a été démontré que l'acquisition de ces services dépend du produit national brut par individu des pays, avec quelques variations locales. Le coût d'achat (500 000 dollars US en moyenne pour une unité de cobalt et 1,2 millions de dollars pour un accélérateur linéaire) et d'entretien et d'entretien de services de radiothérapie, la pénurie de personnel qualifié (radiothérapeutes, radiophysiciens et techniciens en radiologie) et la nécessité de disposer de services d'oncologie connexes (diagnostique, anatomo-pathologie et chirurgie) dans



Fig. 7.9 A Luanda (Angola), ce technicien utilise un microtome pour préparer des lames histologiques. Les laboratoires d'anatomie pathologique restent rares dans bon nombre de régions d'Afrique subsaharienne.

un environnement hospitalier sérieux sont des facteurs majeurs qui limitent l'offre de services de radiothérapie adaptés dans la plupart des pays en développement, en particulier en Afrique subsaharienne.

Malgré le développement important des services de radiothérapie au cours des dix dernières années, il existe des différences majeures entre les pays en développement et les pays industrialisés quant à l'existence d'équipements de radiothérapie [10, 11]. Par exemple, l'Italie dispose de plus de machines (200) que l'ensemble du continent africain (155). Actuellement, un total de 2 233 appareils de mégavoltage (671 accélérateurs linéaires et 1 562 appareils au télécobalt) est disponible dans les pays en développement, pour une population de 5,5 milliards d'individus [12]. En revanche, il existe 4 472 appareils (3 902 accélérateurs linéaires et 670 appareils au cobalt) dans les pays industrialisés, pour une population de 1,5 milliard d'individus.

Comme pour les autres domaines de la lutte contre le cancer, l'Afrique reste la région la moins développée en termes de services de radiothérapie [10]. Il existe 155 appareils de radiothérapie en Afrique, ce qui représente 7% des appareils des pays en développement. Ces appareils se trouvent dans 23 des 56 Etats africains ; l'Egypte, l'Afrique du Sud, l'Algérie, la Tunisie, le Maroc et la Libye en possèdent 80% (soit 125 appareils). A tout instant, certaines des installations de radiothérapie des 16 pays d'Afrique subsaharienne

LA LUTTE CONTRE LE CANCER EN GUINÉE (AFRIQUE DE L'OUEST)

Située sur la côte atlantique de l'Afrique de l'Ouest, la Guinée a une superficie de 246 000 km². En 1999, sa population a été estimée à environ 7,5 millions d'individus et son taux annuel de croissance est de 3%. Le taux brut de mortalité est d'environ 14 pour 1000 et le taux de mortalité infantile atteint environ 134 pour 1000. La Guinée dispose d'un système de soins de santé primaires plutôt bien développé, mais tous les services de santé ont un coût.

Un registre du cancer au sein de la population a été créé en 1990 pour enregistrer les cas de cancer incidents parmi les habitants de Conakry, la capitale. Le registre a fourni un taux d'incidence global moyen annuel de 83,3 pour 100 000 hommes et de 110,5 pour 100 000 femmes, entre 1992 et 1994. Les cancers les plus prévalents chez les hommes étaient les cancers du foie (taux standardisé sur l'âge de 32,6 pour 100 000), de la prostate (8,1 pour 100 000) et de l'estomac (6,2 pour 100 000) ; les cancers les plus fréquents chez la femme étaient ceux du col utérin (46,0 pour 100 000), du foie (12,5 pour 100 000) et du sein (10,9 pour 100 000). Seulement un quart des cancers enregistrés ont été vérifiés au microscope.

Le département d'anatomie pathologique de l'Hôpital universitaire de Donka, à Conakry, est le seul service d'histopathologie du pays. Il se compose d'un anatomo-pathologiste guinéen formé en France et d'un technicien de laboratoire formé sur place. Ce laboratoire traite environ 800 spécimens pathologiques par an. Le matériel de base (alcool, formaline, col-

orants, paraffine, etc.) reste limité. Le laboratoire est équipé d'un vieux microtome en état de fonctionnement, d'un microscope binoculaire, d'une histokinette et d'autres appareils qui proviennent pour la plupart de dons en provenance de l'étranger.

L'Hôpital universitaire de Donka et l'Hôpital central Ignace Deen de Conakry proposent la plus grande partie des services de diagnostic et de traitement du cancer en Guinée, même si des opérations chirurgicales limitées peuvent être pratiquées dans certains hôpitaux de province. Des services de radiologie, d'échographie et d'endoscopie conventionnelles existent dans ces hôpitaux. En général, les cas inopérables cliniquement ne font pas l'objet de biopsies. Le traitement du cancer se limite habituellement à la chirurgie pour les cancers peu avancés du col utérin, du sein, de l'ovaire, de l'estomac et pour d'autres cancers superficiels opérables. Il n'existe aucune installation de neurochirurgie ou de chirurgie thoracique. Un service d'oncologie (hématologie/oncologie) dirigé par un médecin a récemment été créé à l'Hôpital universitaire de Donka. Il propose contre paiement une gamme limitée d'agents chimiothérapeutiques anticancéreux. La Guinée ne dispose d'aucun service de radiothérapie. Pour obtenir ce traitement, les patients qui peuvent se le permettre sont dirigés vers le Sénégal ou la France. En pratique, très peu de soins peuvent être proposés pour les tumeurs inopérables. Tous les services de soins de santé publique de Guinée sont payants. Les services d'histopathologie, de chirurgie, de gynécologie et d'oncologie médicale de ces deux hôpitaux ont établi un certain niveau de coordination et de collaboration.

Un hôpital privé des plus modernes disposant des installations médicales, chirurgi-



Fig. 7.12 Hôpital universitaire de Donka, Conakry.



Fig. 7.13 Salle d'attente pour le dépistage du cancer du col à l'hôpital universitaire de Donka, Conakry

cales et d'imagerie les plus perfectionnées reçoit en grande partie les expatriés et les Guinéens aisés qui peuvent se le permettre.

Il n'existe en Guinée aucun programme national officiel de lutte contre le cancer. La vaccination contre le VHB ne fait pas partie du programme vaccinal guinéen. Dans de petites régions proches de Kindia, une intervention expérimentale limitée a été organisée. Il n'existe pratiquement aucun programme de détection des cancers du col utérin. L'inspection visuelle à l'acide acétique pour la détection précoce de la dysplasie du col et son traitement par cryothérapie sont actuellement en cours d'évaluation, en collaboration avec le CIRC.

enne autres que l'Afrique du Sud peuvent ne pas fonctionner en raison de pannes, de pénurie de sources de radiation ou de personnel qualifié.

Dans de nombreux pays, les services de radiothérapie sont inadaptés ou inexistant. L'acquisition rapide de services polyvalents de radiothérapie n'est pas un objectif réaliste si les ressources financières et techniques sont limitées. Pour

certain, en particulier en Afrique subsaharienne, il peut se révéler plus prudent de former des consortiums pour organiser des services de radiothérapie durables et de bonne qualité en des endroits sélectionnés, de telle façon qu'ils puissent être utilisés et subventionnés par les pays voisins. La production locale de sources radioactives et d'équipements de radiothérapie peu coûteux et robustes est importante

pour la création de services de radiothérapie dans les pays en développement. Des pays comme le Brésil, la Chine et l'Inde ont développé des capacités dans ce domaine.

Chimiothérapie

Une consultation de l'OMS a proposé une liste de 24 agents chimiothérapeutiques essentiels : dans l'idéal, 17 médicaments

devraient être disponibles pour le traitement des 10 cancers les plus prévalents, et 8 autres devraient être accessibles seulement là où des ressources et des installations pour le traitement des cancers pédiatriques et des leucémies existent [13]. Ces médicaments ne sont pas disponibles à grande échelle dans la plupart des pays d'Afrique sub-saharienne, ainsi que dans certains pays asiatiques et sud-américains. Lorsqu'ils sont disponibles, ces médicaments ne sont pas subventionnés et restent donc hors de portée pour les nombreux patients cancéreux qui en auraient besoin. Le fait que des médicaments coûteux soient soumis à des droits à l'importation et que leur efficacité soit limitée pour les cancers les plus avancés constitue le principal frein au développement progressif des chimiothérapies anticancéreuses dans les services de santé. Il est impossible et irréaliste de subventionner des agents chimiothérapeutiques anticancéreux étant donné les ressources de soins de santé extrêmement limitées disponibles pour la lutte contre le cancer dans les pays en développement. Il faudra du temps avant que la production locale de ces médicaments entraîne la baisse des coûts des chimiothérapies anticancéreuses. Actuellement, seuls quelques pays en développement tels que l'Afrique du Sud, le Brésil, la Chine, Cuba, l'Inde, et la République de Corée produisent une gamme suffisamment étendue d'agents chimiothérapeutiques anticancéreux pour avoir un impact important sur les coûts. Les installations de base pour le diagnostic et la chimiothérapie existent au sein des centres de soins tertiaires de la plupart des autres pays en développement d'Asie et d'Amérique du Sud. Toutefois, elles sont souvent limitées aux centres urbains, ce qui les rend peu accessibles aux populations rurales.

Soins globaux

Les centres de prise en charge globale du cancer, qui proposent des soins préventifs, diagnostiques, thérapeutiques, adjuvants et de suivi du cancer sous un même toit constituent un niveau d'organisation

important et efficace pour la prestation de soins aux cancéreux ; il s'agit le plus souvent de centres de soins tertiaires. Dans la plupart des pays industrialisés, les soins sont principalement proposés par des centres établis dans diverses régions afin de s'occuper d'un secteur de population défini. La création et l'entretien de centres de prise en charge globale du cancer nécessitent des ressources financières et techniques considérables. Ces centres constituent le fer de lance de la lutte contre le cancer dans des régions étendues, lorsqu'on accorde suffisamment d'importance à l'incorporation de services annexes comme l'oncologie préventive, la participation des populations locales, les soins palliatifs (en particulier à domicile) et les soins de suivi prolongés. En fait, certains des meilleurs modèles d'activités de lutte contre le cancer des pays en développement ont été mis en place autour des centres régionaux de prise en charge globale du cancer, qui ont développé et directement mis en œuvre des programmes de lutte contre le cancer (c'est le cas en Chine, en Inde, au Pérou, en Thaïlande et au Viet Nam). Ces centres sont de plus en plus développés dans le cadre des services sanitaires en Asie et en Amérique Latine, mais ils restent peu nombreux en Afrique. Plus de 70% des patients diagnostiqués en Afrique sub-saharienne n'obtiennent pas le traitement prescrit ou ne vont pas jusqu'au bout de celui-ci. Dans certaines régions d'Asie et d'Amérique Latine, la proportion de patients cancéreux récemment diagnostiqués ne recevant pas le traitement prescrit ou n'allant pas jusqu'au bout de celui-ci est de 20 à 40%. Des études comparatives sur la survie au cancer, dans les populations de 11 pays en développement, indiquent que la survie moyenne à cinq ans liée aux cancers du côlon, du rectum, du larynx, du sein, du col utérin, de l'ovaire, de la vessie, du rein, du testicule, aux lymphomes et aux leucémies a un retard de 10 à 25 ans par rapport à celle observée aux Etats-Unis, en Europe occidentale et au Japon [5,6].

Le développement de programmes de lutte contre le cancer implique l'existence

de politiques consensuelles prenant en compte les ressources disponibles et portant sur les approches du diagnostic, du traitement et des soins palliatifs des cancers les plus importants selon leur localisation ; ces politiques peuvent se révéler extrêmement utiles dans l'optimisation de l'utilisation des ressources, mais elles sont en général inexistantes dans la plupart des pays en développement.

Soins palliatifs

Une grande partie des cancers observés dans les pays en développement sont diagnostiqués à un stade avancé. Par conséquent, les soins palliatifs méritent d'être au centre de la stratégie globale de prise en charge du cancer. L'OMS a soutenu des programmes de sensibilisation et d'orientation sur les soins palliatifs et cette initiative a permis des améliorations substantielles dans la prestation des soins [14-16]. Les conceptions relatives aux soins à domicile se répandent de plus en plus. Les soins palliatifs ont largement progressé grâce à l'approche de 'l'échelle analgésique en trois temps' et à la mise à disposition de la morphine orale pour le soulagement de la douleur. Toutefois, ces progrès ne sont pas uniformes à travers le monde, en particulier par rapport aux pays les plus industrialisés. Ainsi, même à l'heure actuelle, la douleur associée au cancer n'est toujours pas soulagée chez un nombre important de patients, en particulier en Afrique sub-saharienne, et ce en grande partie parce que les analgésiques opiacés (notamment la morphine orale) sont inadaptés ou non disponibles.

Développement des ressources humaines

Les ressources humaines disponibles pour la lutte contre le cancer (oncologues, anatomo-pathologistes, épidémiologistes, infirmières en oncologie, techniciens, personnel administratif) sont limitées dans bon nombre de pays en développement, en particulier en Afrique sub-saharienne, dans certains pays du Moyen-Orient, d'Asie et d'Amérique latine. Ainsi, dans toute l'Afrique francophone sub-sahari-

enne, il n'existe pas plus de seize anatomo-pathologistes, quatre oncologues radiothérapeutes ayant suivi la formation correspondante et six oncologues médicaux. De même, seuls quelques techniciens sont formés aux techniques des laboratoires, de la radiologie, etc. Seuls neuf pays d'Afrique sub-saharienne proposent des programmes de formation réguliers destinés au personnel impliqués dans certains aspects de la lutte contre le cancer. Une formation du personnel mal adaptée est en général un obstacle dans les pays en développement.

Conclusion

Une évaluation sérieuse de la situation actuelle dans chacun des pays en développement permettrait de passer en

revue de manière réaliste les ressources disponibles et leur répartition pour la lutte contre le cancer. La théorie et la pratique de la lutte contre le cancer doivent être abordées en relation avec des besoins spécifiques : prévention primaire, détection précoce, traitement, soulagement de la douleur et des symptômes, rééducation psychosociale et développement des services de santé [17]. Dans la mesure où plusieurs priorités liées aux soins de santé sont en concurrence dans des contextes où les ressources sont faibles, l'objectif des programmes nationaux de lutte contre le cancer, tels que l'OMS les conçoit, consiste à définir des priorités et doit être évalué de façon pragmatique. Les programmes nationaux de lutte contre le cancer constituent un cadre pour la mise en

œuvre intégrée d'activités de lutte contre le cancer prenant en compte les installations déjà existantes et se concentrant sur un investissement vertical pour développer les services de soins de santé nécessaires. L'introduction de services diagnostiques, d'installations de chirurgie de base et de soins palliatifs doit être l'objectif principal pour la mise en œuvre de programmes de lutte contre le cancer là où le développement actuel est faible. Une fois atteint, cet objectif doit être à la base du développement futur d'autres domaines tels que la prévention, le diagnostic, le traitement, les soins continus et les services d'information. Il s'agit d'investir dans des domaines plus coûteux une fois que les services de base ont été établis.

REFERENCES

1. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P, eds (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARCPress.
2. Parkin DM, Bray FI, Devesa SS (2001) Cancer burden in the year 2000. The global picture. *Eur J Cancer*, S4-S66.
3. Pisani P, Bray F, Parkin DM (2002) Estimates of the worldwide prevalence of cancer for 25 sites in the adult population. *Int J Cancer*, 97: 72-81.
4. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J, eds (1997) *Cancer Incidence in Five Continents, Vol. VII (IARC Scientific Publications No. 143 and IARC Cancerbase No. 2)*, Lyon, IARCPress.
5. Sankaranarayanan R, Black RJ, Parkin DM, eds (1998) *Cancer Survival in Developing Countries (IARC Scientific Publication, No. 145)*, Lyon, IARCPress.
6. Chia KS, Du WB, Sankaranarayanan R, Sankila R, Seow A, Lee HP (2001) Population-based cancer survival in Singapore, 1968 to 1992: an overview. *Int J Cancer*, 93: 142-147.
7. Sankaranarayanan R (2000) Integration of cost-effective early detection programs into the health services of developing countries. *Cancer*, 89: 475-481.
8. Sankaranarayanan R, Budukh AM, Rajkumar R (2001) Effective screening programmes for cervical cancer in low-and middle-income developing countries. *Bull World Health Organ*, 79:954-962.

9. Fernandez-Garrote L, Sankaranarayanan R, Lence Anta JJ, Rodriguez-Salva A, Parkin DM (1995) An evaluation of the oral cancer control programme in Cuba. *Epidemiology*, 6: 428-431.
10. Levin CV, El Gueddari B, Meghzifene A (1999) Radiation therapy in Africa: distribution and equipment. *Radiother Oncol*, 52: 79-84.
11. Tatsuzaki H, Levin CV (2001) Quantitative status of resources for radiation therapy in Asia and Pacific region. *Radiother Oncol*, 60: 81-89.
12. International Atomic Energy Agency (2002) *Directory of Radiotherapy Centres*, Vienna, IAEA.
13. Sikora K, Advani S, Koroltchouk V, Magrath I, Levy L, Pinedo H, Schwartzmann G, Tattersall M, Yan S (1999) Essential drugs for cancer therapy: a World Health Organization consultation. *Ann Oncol*, 10: 385-390.
14. World Health Organization (1986) *Cancer Pain Relief*, Geneva, WHO.
15. World Health Organization (1990) *Cancer Pain Relief and Palliative Care*, Geneva, WHO.
16. World Health Organization (1998) *Manual on the Prevention and Control of Common Cancers*, Geneva, WHO.
17. World Health Organization (2002) *National Cancer Control Programmes: Policies and Managerial Guidelines, 2nd edition*, Geneva, WHO.

SITES INTERNET

- CANCER*Mondial* :
<http://www-dep.iarc.fr/>
 International Association of Cancer Registries:
<http://www.iacr.com.fr/>
 Directory of ongoing research in cancer prevention:
<http://www-dep.iarc.fr/prevent.htm>
 ENCR (European Network of Cancer Registries):
<http://www-dep.iarc.fr/encr.htm>

PERSPECTIVES ET PRIORITES

RESUME

> Associés à l'augmentation du nombre de personnes âgées dans le monde, le niveau actuel du tabagisme et l'adoption de modes de vie mauvais pour la santé entraîneront le doublement du nombre de nouveaux cas de cancer, qui passera ainsi de 10 millions de cas dans le monde en 2000 à 20 millions en 2020, et le nombre de décès annuel s'élèvera alors à 12 millions.

> Les stratégies de réduction du fardeau prévisible du cancer passent par la recherche, l'éducation, la prévention, la détection précoce, les traitements et les soins palliatifs. La volonté politique et la collaboration internationale sont maintenant nécessaires à une lutte efficace contre le cancer.

> L'application des connaissances, des techniques et des stratégies de lutte contre le cancer existantes permettrait d'éviter environ un quart du nombre total de cas de cancer et de guérir au moins un tiers de ces cas au cours des 20 prochaines années.

Grâce aux progrès sociaux et économiques réalisés à travers le monde à la fin du 20^{ème} siècle, l'humanité fait aujourd'hui face à des changements rapides et à bon nombre de défis. Au cours des cinquante dernières années, la production alimentaire a plus que doublé et a augmenté beaucoup plus rapidement que la population ; le produit intérieur brut par individu en termes réels est deux fois et demi supérieur, et le taux d'alphabétisation des adultes a augmenté de 50% depuis 1970. On a observé une augmentation spectaculaire du nombre et du taux d'enfants scolarisés, tandis que le taux d'enfants sous-alimentés de manière chronique a largement baissé. Ces changements ont des conséquences importantes sur l'évolution des maladies

dans le monde et sur la qualité de vie des êtres humains. Les interactions socioculturelles, économiques et politiques font indubitablement évoluer le visage de l'humanité de manière rapide ; en 2050, le monde sera radicalement différent du monde d'aujourd'hui et n'aura pratiquement plus rien de commun avec celui des années 1950. La santé des populations ne fera pas exception à cette évolution dynamique et les changements mondiaux influenceront et conditionneront la manière dont les individus et les populations vivent, travaillent et vieillissent.

Augmentation de l'espérance de vie et vieillissement de la population

Dans le monde, l'espérance de vie à la naissance est passée de 45 ans en 1950 à 66 ans en 2000 et devrait atteindre environ 77 ans en 2050 [1,2]. D'ici 2025, la plupart des pays, soit 96% de la population mondiale, auront une espérance de vie à la naissance supérieure à 60 ans ; l'espérance de vie ne sera inférieure à 50 ans dans aucun pays (Fig. 7.14). La population mondiale devrait augmenter de 60% au cours des 50 prochaines années, passant ainsi de 6 milliards d'individus en 2000 à 9,4 milliards en 2050 ; le nombre d'individus âgés de 60 ans et plus va tripler et passer de 610 millions à 1,9 milliard au cours de cette période.

Les taux de fécondité déclinant lentement et régulièrement, la population du monde vieillit rapidement. L'âge médian de la population va passer de 23,5 ans en 1950 à 36,5 ans en 2050. La proportion mondiale de la population âgée de 60 ans et plus passera de 10% en 2000 à plus de 20% en 2050. Toutefois, l'augmentation la plus rapide devrait concerner les individus les plus vieux, c'est-à-dire ceux âgés de 80 ans et plus. Cette population sera multipliée par cinq entre 2000 et 2050. Le nombre de centenaires augmente de plus en plus. Ainsi, en France, le nombre de centenaires a été évalué à environ 200 en 1950, 8500 en 2000 et atteindra 150 000 d'ici 2050. Dans plusieurs pays, la durée

de vie de certains individus est supérieure à 115 ans.

Au début des années 1950, la plupart des individus à travers le monde mourait avant l'âge de 50 ans. Aujourd'hui, la vaste majorité meurt après 50 ans. On estime que sur 100 individus âgés de 20 ans en 1955, au moins 60 ont fêté leur 65^{ème} anniversaire et que sur 100 personnes âgées de 20 ans en 1995, au moins 80 personnes auront ce privilège. Ceci représente une augmentation de plus de 30% des chances de survie entre ces deux générations, rendue possible grâce aux progrès de la médecine, de la santé publique, des sciences et techniques et, surtout, grâce à l'adaptation et à l'application des connaissances médico-scientifiques à l'amélioration de la santé de tous. Ces progrès constituent un réel espoir pour une espérance de vie plus longue et, on l'espère, une meilleure santé pour l'humanité [3].

Même si l'augmentation de l'espérance de vie est désirable en elle-même, il est tout aussi important qu'elle ne soit pas liée à des années de souffrances dues à des maladies chroniques, des douleurs ou des incapacités. Les individus font de plus en plus attention à leur espérance de santé, c'est-à-dire à leur espérance de vie en bonne santé. Malheureusement, même si l'on en sait beaucoup sur les éléments qui déterminent la santé d'une population en termes d'espérance de vie, les connaissances sur la longévité humaine (durée maximale de la vie d'un individu et éléments qui la déterminent) restent très limitées.

Tendances du cancer et pronostic

L'OMS a indiqué qu'en 2000 [4], plus de 6 millions de décès étaient dus au cancer, soit environ 12% d'un total de plus de 55 millions de décès à travers le monde, toutes causes confondues. Environ 26% des décès étaient dus aux maladies infectieuses et parasitaires et environ 30% aux maladies circulatoires. Entre 1985 et 1997, l'augmentation du nombre de décès liés au cancer a été estimée à 35%,

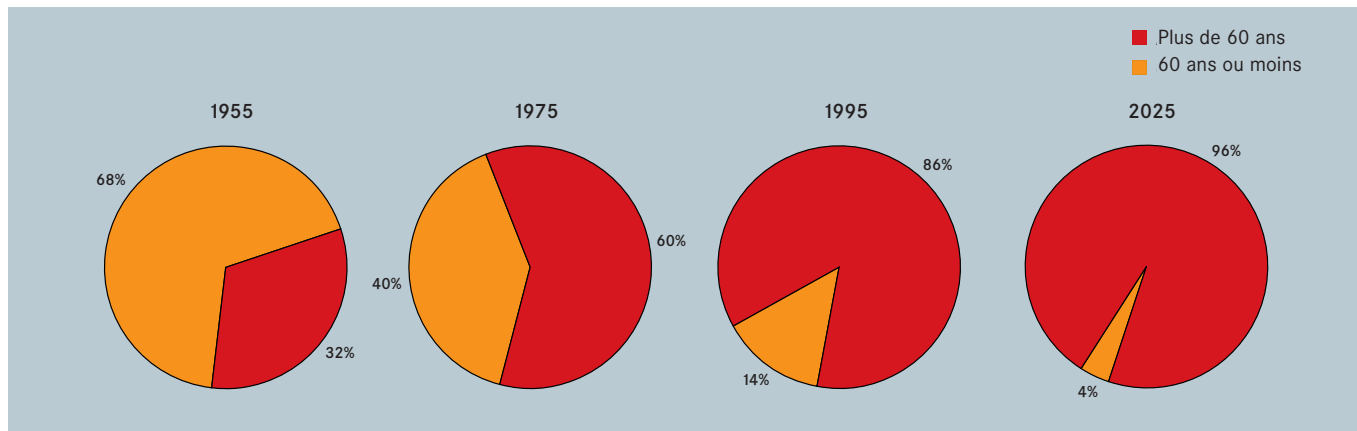


Fig. 7.14 Dans le monde, l'espérance de vie à la naissance augmente de façon régulière. On estime que d'ici 2025, environ 90% de la population de l'ensemble des Etats membres de l'OMS (qui représentent plus de 90% de la population mondiale) vivront 60 ans et plus. Rapport sur la santé dans le monde, OMS, 1998.

passant ainsi de 4,5 millions de décès en 1985 à 6,1 millions en 1997 [5] (Fig. 7.17). Les décès liés aux maladies circulatoires ont augmenté d'environ 30%, passant de 11,5 à 15,1 millions. Toutefois, ces augmentations ne sont pas réparties uniformément d'un point de vue géographique. Entre 1985 et 1997, dans les pays les plus industrialisés, le nombre de décès dus aux maladies circulatoires a légèrement baissé, mais le nombre de décès dus au cancer a augmenté d'environ 9%. Au cours de la même période, dans les pays en développement, le nombre de décès a augmenté d'au moins 62%, qu'ils soient liés aux maladies circulatoires ou aux cancers. En 2000, 6,2 millions de décès étaient liés au cancer, 10,1 millions de nouveaux cas de cancer ont été diagnostiqués et le monde comptait 22,4 millions de patients cancéreux [6]. En d'autres termes, la mortalité et l'incidence du cancer ont augmenté d'environ 22% entre 1990 et 2000. D'ici 2020, le nombre de nouveaux cas de cancer devrait atteindre au moins 15 millions par an et le nombre de décès dus au cancer devrait atteindre 10 millions par an. En 1998 [5], l'OMS a indiqué qu'en 1960, le cancer était l'un des cinq principaux problèmes de santé dans trois des six régions OMS (Amérique, Europe et Pacifique occidentale). En outre, il constituera l'un des cinq principaux problèmes de santé mondiaux d'ici 2025 dans

toutes les régions OMS à l'exception de l'Afrique. Le cancer devient un problème majeur pour le monde entier, à la fois dans les pays industrialisés et dans les pays moins développés.

Domaines d'action prioritaires

Les initiatives nationales et mondiales peuvent contribuer à la lutte contre le cancer, à la réduction de l'incidence, de la mortalité, des souffrances et de la douleur évitables qui accompagnent le cancer. Le fardeau du cancer peut être réduit grâce à une meilleure compréhension des causes, des mécanismes et de la progression du cancer, à une mise en œuvre énergique d'interventions dont l'efficacité est prouvée, à une expérimentation systématique et à des choix basés sur des éléments prouvant l'efficacité des procédures de prestation de soins.

Selon les conclusions de l'OMS (1998) [5], si des mesures efficaces sont prises dès maintenant, l'incidence du cancer peut être réduite de manière substantielle. Même les efforts modestes d'adaptation et d'application des traitements disponibles, des méthodes de détection précoce et de modes de vie sains auront des conséquences importantes sur le fardeau mondial du cancer dans le monde. Pour atteindre ces objectifs, il est nécessaire de coordonner, aux niveaux national et mondial, les priorités de la

recherche, du développement et de la mise en œuvre des stratégies de lutte contre le cancer. Les actions entreprises doivent avoir une large portée. On doit non seulement proposer des interventions cliniques rentables, fondées sur des données probantes, portant sur des localisations cancéreuses sélectionnées chez des patients, mais également des interventions sanitaires efficaces, elles aussi fondées sur des données probantes, rentables, essentielles, tout en étant globales et qui incluront la prévention, le diagnostic et le traitement. Pour pouvoir lutter contre le cancer, une approche rentable est essentielle à la mise en place de programmes au sein de l'infrastructure des systèmes de santé existante (cf. *Prestation d'un ensemble de mesures de lutte contre le cancer*, p. 337). Dans certains cas, les mesures varieront selon qu'elles sont prises par des pays industrialisés ou des pays en développement, mais les principaux aspects de la prévention et du traitement s'appliquent à presque toutes les populations.

Prévention

D'un point de vue mondial, il est légitime que la prévention du cancer porte sur trois facteurs étiologiques de la maladie : le tabac, l'alimentation et les infections. Ces facteurs sont responsables d'au moins 4,6 millions de morts liées au cancer (73%), de 7,5 millions de nouveaux cas de cancer

ETHIQUE ET CANCER

Des problèmes éthiques majeurs sont liés à presque tous les aspects de la lutte contre le cancer : prévention primaire, dépistage, diagnostic précoce, traitement et soins palliatifs. La conception et la gestion des études portant sur des sujets humains, y compris les essais cliniques, soulèvent également d'importantes questions éthiques.

Les problèmes éthiques surviennent dans un contexte clinique, de santé publique ou de recherche, lorsqu'un choix entre plusieurs options peut générer un conflit entre différentes valeurs, chacune d'entre elles étant considérée comme intrinsèquement 'bonne'. La première étape indispensable dans l'analyse d'une question éthique consiste à reconnaître l'existence d'un conflit éthique potentiel au-delà de ce qui peut ne sembler être qu'un simple choix technique. Par exemple, l'évaluation par un médecin des conséquences positives et négatives (physiques, psychologiques et sociales) du traitement d'un cancer peut être différente de celle du patient, et cette différence doit être pleinement prise en compte. L'une des approches actuelles pour la reconnaissance et l'analyse des problèmes éthiques consiste à envisager les décisions sous l'angle de trois principes moraux : l'autonomie, le bénéfice et la justice. Par autonomie, on entend que les choix personnels des personnes compétentes ne doivent pas être effectués sous la contrainte. Le bénéfice (et, avant tout, l'innocuité, 'd'abord, ne pas faire de mal'), implique que la décision doit être bénéfique pour l'individu concerné. Enfin, la notion de justice sous-entend que tous les sujets doivent être traités de manière équitable. Les problèmes éthiques surviennent parce que ces principes sont très souvent en conflit lorsqu'ils sont appliqués à des situations spécifiques. Ainsi, si l'on offre à un patient la plus large gamme de ressources thérapeutiques en obéissant ainsi au principe du bénéfice, on pourra priver d'autres patients de ces ressources, ce qui va à l'encontre du principe de justice. Le plan de travail à adopter pour l'analyse des décisions éthiques implique d'envisager les différentes options sous l'angle des trois principes, suivant leur importance pour les parties concernées (patient, médecin, famille et communauté scientifique). Bien que certains spécialistes de l'éthique considèrent cette procédure comme inadaptée, elle est aujourd'hui un outil populaire au sein des comités d'éthique biomédicaux étant donné la nature complexe et unique des situations de conflit éthique.

Les problèmes éthiques surviennent dans le cadre de la prévention primaire qui influence les comportements individuels et vise à réduire l'impact du tabagisme, de la consommation d'alcool, des habitudes alimentaires et des comportements sexuels sur le cancer. Le comportement de chacun doit être basé sur des choix personnels éclairés, au lieu d'être le fruit d'une pression psychologique, si bien intentionnée soit-elle. Cependant, le respect des principes d'autonomie et de bénéfice justifie la mise en œuvre d'initiatives antitabac énergiques.

Dans le cadre de la *prévention secondaire*, les problèmes éthiques essentiels concernent le niveau de bénéfice qui justifie la mise en place du dépistage chez des individus en pleine santé et asymptomatiques. Le bénéfice potentiel doit être prouvé, dans l'idéal en termes de baisse du taux de mortalité. Les participants devront être informés des risques potentiels de manière claire et équilibrée. Il n'est pas encore possible de proposer le dépistage des prédispositions génétiques au cancer à la population générale, mais on procède déjà au dépistage génétique de certains cancers dans les familles à haut risque. De nombreuses questions éthiques restent en suspens. Par exemple, une jeune femme prédisposée à un cancer du sein familial doit-elle accepter de subir un test visant à déterminer si elle est porteuse d'une mutation *BRCA 1* et, si oui, à quel âge ? Quelles pourraient être les conséquences d'un test positif sur sa vie, son couple et sa maternité ? La reconnaissance de l'existence du risque améliorera-t-elle sa situation, d'un point de vue matériel ? En outre, l'investigateur peut être directement concerné par ces questions d'éthique si les tests permettent de connaître le statut génétique des membres de la famille qui n'ont pas donné leur consentement.

Les problèmes éthiques relatifs *au traitement du cancer* sont liés au besoin de traitements sûrs et plus efficaces. Des essais randomisés contrôlés devront être menés afin de comparer les traitements de façon neutre. Toutefois, l'assignation au hasard des patients au nouveau ou à l'ancien traitement (meilleur traitement standard) continue à susciter des inquiétudes légitimes. Lorsqu'on propose un nouveau traitement, on espère implicitement qu'il sera plus efficace que le traitement standard : on peut donc considérer qu'il n'est pas éthique de ne pas proposer un tel espoir à l'ensemble des patients. De telles limitations ne peuvent être surmontées que grâce à de longues discussions impliquant l'ensemble des futurs participants, expliquant les raisons de

l'étude et le degré d'espoir suscité par le nouveau traitement, les incertitudes qui entourent les traitements alternatifs et qui justifient la randomisation. Sans ce processus, le consentement du patient n'est pas éclairé et n'est donc pas satisfaisant d'un point de vue éthique. Le dialogue, l'information et une communication adaptées peuvent réduire la probabilité selon laquelle les patients et leurs familles feront confiance, à leur détriment, à des traitements qui n'ont pas été étudiés, mais qui font l'objet d'une publicité intensive, tout en abandonnant des traitements efficaces si ceux-ci sont source d'inconfort.

En ce qui concerne les interventions qui consistent à interrompre la vie par compassion, les approches principales en matière d'éthique et les dispositions légales qui en découlent varient à travers le monde. Dans la plupart des pays, ces interventions sont illégales. Les Pays-Bas font exception en ne considérant pas ces interventions comme répréhensibles légalement, si des règles strictes sont suivies pour assurer le respect de la volonté du patient, la décision finale étant prise par l'autorité judiciaire. Il n'existe pas suffisamment d'éléments prouvant que les patients cancéreux dont le pronostic est mauvais et qui reçoivent le soutien et les soins nécessaires soient désireux de mettre fin à leurs jours. Par conséquent, des soins palliatifs adaptés garantissant la meilleure qualité de vie au patient et à ses proches constituent actuellement, d'un point de vue éthique, l'approche la plus acceptable.

En somme, aucune décision justifiable d'un point de vue éthique ne peut être prise sans la participation éclairée de tous les individus concernés, quelles que soient les exigences liées à cette participation. En outre, des comités d'éthique composés des représentants de toutes les parties concernées par la prise de décision sont essentiels à la protection de l'individu. Les références, les principes et les procédures opérationnelles de ces comités doivent être accessibles à tous. Enfin, toutes les parties concernées doivent procéder à une auto-évaluation continue et critique, afin de se concentrer sur la substance des problèmes éthiques et rejeter la notion selon laquelle la responsabilité éthique est effacée par le remplissage d'une multitude de formulaires.



Fig. 7.15 Exemple d'individu âgé ayant adopté un mode de vie sain et actif, ce vieil homme s'occupe de son jardin potager (Colombie).

(75%) annuels, et d'au moins 15,8 millions des cas de cancer (72%) observés en 2000 [8]. La promotion efficace de régimes alimentaires sains, de la non-consommation/arrêt du tabac et de rapports sexuels protégés peut être complétée par l'amélioration de l'accès à la vaccination prophylactique et préventive et aux dépistages indiqués dans les populations à haut risque.

Les infections sont responsables d'environ 17% de l'incidence mondiale du cancer (environ 7% dans les pays industrialisés, contre à peu près 25% dans les pays en développement) [9].

Les connaissances actuelles offrent des moyens de réduire la transmission des agents infectieux tels que le virus de l'hépatite B et *helicobacter pylori*. La vaccination préventive contre le VHB existe déjà dans le monde entier et la vaccination prophylactique contre les virus du papillome humain (VPH) pourra être introduite dans un avenir proche. L'infrastructure des services de vaccination existants aux niveaux national et international pourrait être utilisée dans ce contexte.

Détection précoce

La détection précoce peut permettre un retour rapide et complet à un état de santé

normal. Les méthodes établies de dépistage basées sur la technique ou sur l'inspection directe ont réduit la mortalité par cancer du col utérin. Associés à un dépistage classique par frottis du col utérin, les tests de recherche de l'ADN du VPH permettent une meilleure identification des anomalies cancéreuses [10], mais on ne sait pas encore si ceci entraîne une amélioration de l'issue de la maladie. Les innovations techniques continuent à produire des techniques de dépistage précoce plus en plus sophistiquées qui sont toutefois facilement adaptables. Les coûts importants engagés pour la mise en place d'un programme de dépistage du cancer sont liés à l'information des populations et à la mise à disposition d'une logistique soutenue pour exploiter de manière adéquate les résultats initialement obtenus. L'éducation joue un rôle essentiel dans la motivation des populations et l'élargissement de l'accès au dépistage du cancer.

Traitement

Grâce à la connaissance grandissante des mécanismes du cancer, de nouveaux médicaments sont développés et l'efficacité de nouvelles combinaisons médicamenteuses est évaluée. Les nouveaux médicaments n'éradiqueront pas nécessairement les tumeurs, mais les associations médicamenteuses peuvent transformer des cas de cancers d'issue fatale et rapide en maladies chroniques qu'il est possible de prendre en charge [11]. Le bénéfice sanitaire mondial potentiel issu des interventions définies utilisant la chimiothérapie (y compris l'hormonothérapie) dans le traitement du cancer a été évalué [8]. Dix-sept médicaments sont utilisés dans le traitement des cancers responsables de 13,3 millions de cas (60% du nombre total de cas) dans le monde et de 3,9 millions de décès annuels (soit 62% du total). Tous ces médicaments sont également disponibles à grande échelle sous forme générique, pour un coût relativement faible. Ils peuvent également être distribués en consultation externe plutôt que dans un cadre hospitalier.

Parmi les hôpitaux qui prennent en charge les patients cancéreux, certains disposent

aujourd'hui de salles pour l'administration des chimiothérapies en hôpital de jour sous la responsabilité du personnel infirmier; en effet, on admet de plus en plus que les chimiothérapies puissent être administrées en hôpital de jour, si les résultats du traitement sont définis de manière réaliste et si un laboratoire permet de surveiller les marqueurs de base (numération sanguine, fonction rénale et hépatique, etc.). La mise en œuvre de protocoles clairs, adaptés aux circonstances locales et correspondant à des critères pouvant être démontrés scientifiquement ainsi que le respect strict de ces protocoles sont également nécessaires. Un programme concernant un cancer guérissable, basé sur une liste de médicaments essentiels, associé à un système de prestations correspondant aux caractéristiques définies ci-dessus en matière de bons soins aux patients, et à un mécanisme de surveillance de la disponibilité et des performances de ses composants devrait améliorer l'efficacité et la qualité des soins apportés aux patients cancéreux dans un cadre hospitalier.

Soins palliatifs

Les individus qui souffrent d'un cancer représentent un fardeau qui va au-delà des statistiques de mortalité et d'incidence et qui est supporté non seulement par les patients, mais aussi par l'ensemble de leur famille et de la société. Dans les pays industrialisés, environ 50% des patients meurent des suites de la maladie ; dans les pays en développement,



Fig. 7.16 Les progrès réalisés dans plusieurs domaines de la médecine et de la santé publique permettront aux enfants d'aujourd'hui de vivre plus longtemps et en meilleure santé.

IMPACT DU PROJET GENOME HUMAIN

Le projet Génome humain a été lancé en 1990 aux Etats-Unis par le National Human Genome Research Institute des National Institutes of Health et le Ministère américain de l'énergie. Il s'agit d'une initiative de recherche internationale définie par une série d'objectifs spécifiques (Collins FS et coll., *Science*, 282:682-689, 1998), parmi lesquels : 1) l'élaboration de cartes génétiques grâce à des études mendéliennes classiques de familles ou de populations ; 2) l'élaboration de cartes physiques construites par analyse de la situation anatomique des gènes sur les chromosomes ; et enfin, 3) la définition de la séquence ADN des paires de base (environ 3×10^9) qui constituent le génome humain. Des centres établis aux Etats-Unis, en Europe, au Japon et en Chine participent à ce projet. Le produit fini (sans aucun élément manquant, ni ambiguïtés) devrait être prêt en 2003, bien qu'une séquence et une analyse initiales aient déjà été publiées (*Nature*, <http://www.nature.com/genomics/human/> ; *Science*, <http://www.sciencemag.org/feature/plus/sfg/special/index.shtml> ; <http://www.hugo-international.org/hugo/>). Les progrès du projet peuvent être consultés à l'adresse suivante, qui propose des informations génétiques tirées de la base de données publique GenBank : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/seq>.

Les données de séquençage obtenues soulignent l'extrême similarité des êtres humains du point de vue de l'ADN (99,9%). Le recensement des 0,1% qui constituent la variation génétique humaine est un objectif essentiel puisque les données obtenues fourniront des informations sur l'augmentation du risque ou de la résistance aux maladies. L'identification des points polymorphes (SNP), qui sont des variations des séquences de l'ADN, devrait permettre d'effectuer des études d'association qui compareront les individus affectés aux individus non affectés, et la définition de la composante génétique de maladies complexes telles que le cancer (Collins FS, Mansoura MK, *Cancer*, 91: 221-225, 2001). Un programme spécifique a été mis en place pour identifier les SNP dans 450 échantillons provenant d'individus pleinement informés et consentants en Afrique, en Asie, en Europe et

sur le continent américain avant colonisation. Ces études cas-témoins porteront sur les corrélations ou les associations entre des SNP spécifiques et certaines maladies ; dans la plupart des cas, les données obtenues seront applicables à bon nombre de populations. Par exemple, le risque de développer un cancer de la prostate est supérieur de 32% chez les Noirs américains, par rapport aux Blancs d'origine européenne. D'abord menées dans des populations blanches d'origine européenne, les études précédentes sur la contribution génétique au cancer de la prostate ont permis d'identifier des régions du chromosome 1 et du chromosome X qui sont susceptibles d'abriter des variations des gènes entraînant une sensibilité accrue à la maladie (Gronberg H et coll., *Cancer Res*, 57:4707-4709, 1997 ; Xu J et coll. *Nat Genet*, 20:175-179, 1998). Un projet impliquant le National Human Genome Research Institute, l'Université Howard et les National Institutes of Health a récemment été lancé et les premières données obtenues suggèrent que des régions du génome, autres que celles identifiées jusqu'ici, peuvent contribuer à la sensibilisation des Noirs américains à la maladie.

Les données de séquençage obtenues grâce au projet Génome humain peuvent constituer une mine d'informations sur les gènes récemment identifiés qui jouent un rôle dans plusieurs cancers. La mise en évidence de la complexité du cancer au point de vue génomique nécessitera de comparer les génomes des cellules « normales » à ceux des cellules cancéreuses. En outre, de nouvelles techniques devront être appliquées aux divers types de modifications génétiques qui se produisent au sein des cellules cancéreuses (Futreal PA et coll., *Nature*, 409, 850-852, 2001). On citera par exemple le développement du profilage de l'expression génique grâce aux microréseaux d'ADNc (cf. Khan J et coll., *Nat Med*, 7: 673-379, 2001). L'identification des relations des SNP spécifiques et d'autres modifications génétiques avec le cancer va contribuer à prévenir l'augmentation des risques et participer à la détection précoce et à la promotion de stratégies de traitement plus efficaces. Toutefois, étant donné le potentiel d'amélioration radicale de la santé humaine de ces études, il se pose un certain nombre de problèmes éthiques, légaux et sociaux complexes. Ces problèmes sont au centre d'un programme spécifique qui fait partie intégrante du projet Génome humain. Ses priorités principales sont la garantie d'une



Fig. 7.18 Séquençage automatique de l'ADN au Sanger Centre, Cambridge, Royaume-Uni

assurance-santé et de l'employabilité aux individus qui savent qu'ils encourent un risque génétique, ainsi que le caractère confidentiel des enregistrements de données sur la santé.

L'OMS a récemment publié un guide qui couvre les aspects biologiques, sociaux et éthiques des récents progrès de l'étude du génome et de ses bénéfices potentiels pour la santé humaine (*Genomics and World Health*, Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2002).

SITES INTERNET :

The Cancer Genome Project, Royaume-Uni : <http://www.wellcome.ac.uk/en.1/bioventcan.html>

Cancer Genome Anatomy Project, Etats-Unis : <http://cgap.nci.nih.gov>

The National Human Genome Research Institute, Etats-Unis : <http://www.nhgri.nih.gov>

Functional genomics: the Human Genome (article tiré de Science) : <http://www.sciencemag.org/feature/plus/sfg/human/timeline.shtml>

Genome Web (liste de sites sur le génome) : <http://www.hgmp.mrc.ac.uk/GenomeWeb/>

The Human Genome (guide des ressources d'information disponibles en ligne proposé par le NCBI) : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/genome/guide/human/>

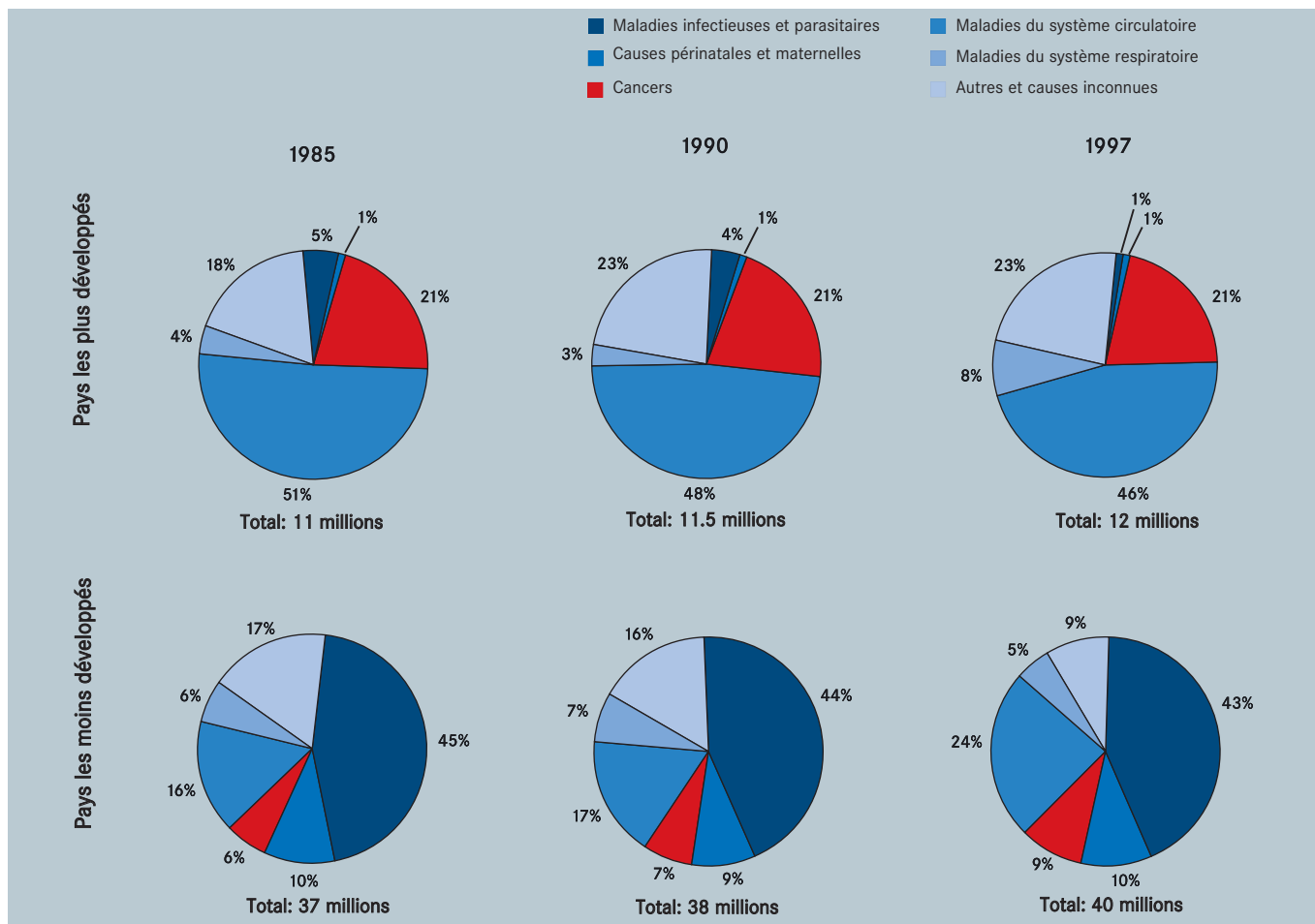


Fig. 7.17 Principales causes de décès dans les pays industrialisés et les pays en développement, pour les années 1985, 1990 et 1997. Rapport sur la santé dans le monde, OMS, 1998.

environ 80% des patients sont diagnostiqués à un stade avancé et incurable de la maladie. Il est clair que les professionnels de la santé ont le devoir moral d'éviter les souffrances qui peuvent l'être, au moins en proposant des soins palliatifs pour soulager la douleur. Lorsque la guérison est impossible, il est essentiel d'adopter des mesures adaptées pour soulager la douleur en phase terminale grâce à des soins palliatifs efficaces. Des études récentes aux Etats-Unis, au Canada et en Amérique latine ont conclu que le manque d'informations dont disposent les patients et les professionnels de la santé constitue le principal obstacle à l'accès des patients aux soins palliatifs. Cette situation peut être modifiée en éduquant et en impliquant les

patients et leurs familles à la prestation de ces soins. Des programmes élaborés localement et bien intégrés, permettant aux patients de mourir dans la dignité et dans une situation qu'ils ont choisie, peuvent être mis en place dans le cadre des stratégies de lutte contre le cancer.

Prestation d'un ensemble de mesures de lutte contre le cancer

La réduction globale du fardeau du cancer au niveau national et international passe par la baisse de l'incidence du cancer, l'amélioration des résultats en matière de survie et la lutte contre la douleur ; dans ce but, l'OMS a défini des stratégies centrées sur l'éducation, la prévention, la détection précoce, le traitement et les

soins palliatifs. Un ensemble essentiel comprenant des interventions rentables concernant au moins l'un des éléments suivants figurera au cœur de cette stratégie de lutte contre le cancer : lutte contre le tabac, lutte contre les infections, hygiène alimentaire/nutrition saine et un programme concernant les cancers guérissables et les soins palliatifs. Après la définition des modalités de prévention, de dépistage et de diagnostic du cancer et le choix des traitements, ces éléments doivent être intégrés à un 'ensemble de mesures de lutte contre le cancer' applicables dans des pays dont le niveau de développement est variable. Cet ensemble devra faire partie intégrante de l'infrastructure des services sanitaires. Il

inclura un protocole technique et des directives opérationnelles pour une approche rentable de la prestation de services adaptés aux patients et à l'ensemble de la population. Ainsi, une approche globale peut commencer par des interventions médicales adaptées et dirigées contre certains types de cancer, mais doit évoluer vers un ensemble de mesures de lutte contre le cancer qui comprendra la prévention, le diagnostic, le traitement et les soins, et prendra en compte la diversité génétique des individus ainsi que des éléments relatifs à l'environnement et au mode de vie [7].

Accès équitable et efficace aux soins

Pour proposer des soins de qualité et permettre un accès équitable à ceux-ci, l'organisation des systèmes de prestation de soins aux patients cancéreux doit prendre en compte les différences culturelles, les attitudes individuelles et d'autres éléments qui déterminent l'accès aux soins. Le système devra ensuite être incorporé à l'infrastructure de santé existante afin d'être efficace, coordonné et correctement géré. Enfin, lorsque les interventions adaptées auront été incorporées à la pratique médicale standard, les bénéfices de la pratique et des connaissances les plus avancées profiteront à l'ensemble des individus en améliorant leur santé et leur bien-être.

L'association des mécanismes et des procédures efficaces d'amélioration de l'accès aux soins, au maintien et à l'amélioration de la qualité de la prestation et des résultats des soins constitue un défi pour tous les pays. L'éradication ou le déclin rapide de bon nombre de maladies infectieuses montre qu'une expérience suffisante existe pour identifier et répondre au besoin d'évolution de la prestation et de la gestion des soins de santé. Une approche de 'soins de santé primaires' pourrait être envisagée. L'expérience en matière de prestation des soins de santé est un acquis précieux qui peut participer avec succès à la définition et à la mise en œuvre de politiques de santé publique sérieuses pour la lutte contre le cancer et d'autres maladies chroniques. Les connaissances actuelles sont suffi-

isantes pour permettre l'analyse du fardeau du cancer et l'application des ressources là où elles auront le plus d'impact. Quelles que soient les circonstances économiques, l'évaluation critique des besoins, la planification adaptée et la définition des priorités peuvent réduire le nombre de décès dus au cancer dans le monde entier. En outre, l'un des aspects de la gestion du développement et de la mise en œuvre de stratégies de lutte contre le cancer consiste à faire en sorte que l'ensemble de la population bénéficie de tels progrès et que les disparités soient réduites. Il faut s'intéresser aux moyens de réduire le coût des traitements anticancéreux et de traduire la recherche effectuée en laboratoire en pratique clinique. Il faut également améliorer les méthodes de définition et de mise en œuvre des stratégies et des politiques de santé publique qui concernent la lutte antitabac, la lutte contre les infections et la promotion d'une alimentation saine. Des approches innovantes du traitement du cancer, y compris des soins palliatifs, doivent être adoptées. Enfin et surtout, il faut définir des options pour l'intégration d'une stratégie de lutte contre le cancer dans le système de santé propre à chaque pays et collaborer au mieux afin de traduire les progrès de la recherche contre le cancer du laboratoire vers la prestation de soins [7].

Plan d'action

Certaines des approches qui peuvent être adoptées pour s'attaquer au problème du cancer sont présentées dans le *Rapport sur la santé dans le monde de 1997* [12], le rapport *Developing a Global Strategy for Cancer* de l'OMS et dans *Our Vision for Cancer* de l'Imperial Cancer Research Fund du Royaume-Uni [13]. Les actions prioritaires présentées ci-après prennent en compte les informations contenues dans ces rapports.

L'évaluation de la situation mondiale en matière de cancer, les progrès des connaissances scientifiques et des techniques diagnostiques et thérapeutiques, l'expérience acquise dans l'adaptation et l'application d'interventions rentables pour la pratique clinique et la pratique de

la santé publique permettent de définir les priorités suivantes :

1. Promouvoir et entretenir l'adhésion des décideurs politiques ; obtenir le soutien des organismes de financement, des prestataires de soins, des institutions d'éducation et des médias pour réduire le fardeau grandissant des souffrances et des décès liés au cancer.
2. Soutenir le développement et la mise en œuvre d'une stratégie mondiale pour le recul du cancer et des stratégies nationales de lutte contre le cancer qui lui sont associées, proposer un ensemble d'interventions médicales et sanitaires essentielles, rentables, et fondées sur des données probantes pour la lutte anti-tabac, la lutte contre les infections, la promotion d'une alimentation saine, le dépistage, les traitements et les soins.
3. Développer, tester et mettre à disposition des directives et des protocoles de mise en œuvre des stratégies basés sur une expérimentation systématique et sur une palette de procédures efficaces, fondées sur des données bien établies, pour la prestation de traitements et de vaccins ; promouvoir des approches efficaces pour l'information et la mise à contribution des professionnels de la santé et de la société dans la lutte contre le cancer.
4. Mobiliser les ressources financières nécessaires au renforcement de l'infrastructure sanitaire, afin que l'ensemble des mesures puisse s'intégrer aux services de santé et faciliter ainsi l'accès à ces services.
5. Soutenir les études permettant une application plus globale des connaissances actuelles et des méthodes rentables de détection et de traitement, et accélérer la recherche dans de nouveaux domaines.
6. Etablir un réseau mondial de sociétés professionnelles et un mécanisme de partage des informations ; assurer le partage des informations disponibles, l'identification des lacunes de la recherche et l'exploration des domaines prometteurs pour réduire le fardeau du cancer.

Dans la mesure où le vieillissement de la population va se poursuivre et probablement s'accélérer au cours des années à venir, et où des perspectives économiques favorables peuvent entraîner des changements de mode de vie et des comportements indésirables, voire dangereux pour la santé, une stratégie de lutte contre le cancer doit être créée et servir de moteur à l'évolution de la prestation même des soins de santé. On peut s'attendre à

ce que les stratégies nationales de lutte contre le cancer prenant en compte l'épidémiologie de la maladie, les interventions dont l'efficacité a été démontrée, les normes éducatives, les ressources existantes et l'état économique du système de santé contribueront à une réduction significative du fardeau mondial du cancer. L'objectif consiste à obtenir un mélange judicieux des connaissances, des techniques existantes et des

ressources disponibles qui peuvent empêcher l'apparition d'au moins un quart de l'ensemble des cancers et guérir au moins un tiers de l'ensemble des cas. Si nous agissons maintenant, les pays pourront, d'ici 2020, réduire de manière significative l'incidence et la mortalité par cancer. Les opportunités existent : peuvent-elles pour autant être exploitées pour le bien de l'humanité ?

REFERENCES

1. Nations Unies (1998) *World Population Projections to 2150*, New York, Nations Unies.
2. Nations Unies (1998) *World Population Prospects: the 1998 Revision*, New York, Nations Unies.
3. Greenfield S (2000) Boldly into a bright new era. Science, the Future, a Financial Times Guide. *Financial Times*.
4. Organisation mondiale de la Santé (1999) *Rapport sur la santé dans le monde 2001. Santé mentale : nouvelle conception, nouveaux espoirs*, Genève, OMS
5. Organisation mondiale de la Santé (1999) *Rapport sur la santé dans le monde 1998. La vie au 21ème siècle. Une perspective pour tous*, Genève, OMS
6. Ferlay J, Bray F, Parkin DM, Pisani P, eds (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC Cancer Bases No. 5)*, Lyon, IARC Press.
7. Organisation mondiale de la Santé (2002) *National Cancer Control Programmes. Policies and managerial guidelines, 2nd edition*. Genève, OMS.
8. Sikora K (1999) Developing a global strategy for cancer. *Eur J Cancer*, 35: 24-31.
9. Parkin DM, Pisani P, Munoz N, Ferlay J (1998) The global health burden of infection. In: Weiss RA, Beral V, Newton R, eds, *Infections and human cancer (Vol. 33, Cancer Surveys)*, Cold Spring Harbour, Cold Spring Harbour Laboratory Press.
10. Cuzick J, Beverley E, Ho L, Terry G, Sapper H, Mielzynska I, Lorincz A, Chan WK, Krausz T, Soutter P (1999) HPV testing in primary screening of older women. *Br J Cancer*, 81: 554-558.
11. Stipp D (2000) A new way to attack cancer. *Fortune*, 141: 164-6, 168, 172.
12. Organisation mondiale de la Santé (1999) *Rapport sur la santé dans le monde 1997. Vaincre la souffrance. Enrichir l'humanité*, Genève, OMS
13. ICRF (1999) *Our Vision for Cancer: Finding Cures, Saving Lives 1995-2000*, London, Imperial Cancer Research Fund.

Collaborateurs et Référents
Sources des figures et des tableaux
Index thématique

COLLABORATEURS

Dr Alex A. Adjei

Mayo Clinic
200 First Street SW
Rochester, MN 55905, USA
Tél : +1 507 538 0548
Fax : +1 507 284 1803
adjei.alex@mayo.edu
[Médicaments ciblant les voies de transduction du signal]

Dr Frank Alvaro

John Hunter Children's Hospital
Locked Bag No. 1
Hunter Region Mail Centre
NSW 2310, Australie
Tél : +61 2 4921 3080
Fax : +61 2 4921 4080
falvaro@doh.health.nsw.gov.au
[Cancers de l'enfant]

Dr Ala Alwan

Prise en charge des Maladies non transmissibles
Organisation mondiale de la Santé
Genève, Suisse
Tél : +41 22 791 4619
Fax : +41 22 791 4259
alwana@who.ch
[Lutte contre le cancer : une perspective mondiale]

Dr Alain Barbin

Unité des Facteurs endogènes de risque de cancer
Centre international de Recherche sur le Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8538
Fax : +33 (0)4 7273 8088
barbin@iarc.fr
[Activation des cancérogènes et réparation de l'ADN]

Dr Daniele Bernardi

Centro di Riferimento Oncologico
Divisione di Oncologia Medica A
Via Pedemontana Occ. le 12
33081 Aviano (PN), Italie
Tél : +39 434 659 284
Fax : +39 434 659 531
dbernardi@cro.it
[Tumeurs associées au VIH/SIDA]

Dr Sheila A. Bingham

MRC Dunn Human Nutrition Unit
Hills Road
Cambridge CB2 2XY, Royaume-Uni
Tél : +44 1223 252 760
Fax : +44 1223 252 765
sab@mrc-dunn.cam.ac.uk
[Phyto-œstrogènes et cancer]

Dr Paolo Boffetta

Unité d'épidémiologie des cancers environnementaux
Centre international de Recherche sur le Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8441
Fax : +33 (0)4 7273 8320
boffetta@iarc.fr
[Tabac, Lutte anti-tabac, Cancers professionnels, Consommation d'alcool, Pollution de l'environnement, Cancer du poumon, Cancer de l'œsophage, Cancer de la vessie]

Dr Sandra Boivin-Angèle

Groupe Réparation de l'ADN
Centre international de Recherche sur le Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8317
Fax : +33 (0)4 7273 8322
angele@iarc.fr
[ATM et cancer du sein]

Freddie I. Bray

Unité d'épidémiologie descriptive
Centre international de Recherche sur le Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8375
Fax : +33 (0)4 7273 8650
bray@iarc.fr
[Globocan 2000, Fardeau mondial du cancer]

Dr Eduardo Bruera

Symptom Control and Palliative Center
The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Boulevard, Box 0008 Houston, TX 77030, USA
Tél : +1 713 792 6084
ebruera@mail.mdanderson.org
[Rééducation]

Dr Elisabeth Cardis

Unité Rayonnements et cancer
Centre international de Recherche sur le Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8508
Fax : +33 (0)4 7273 8054
cardis@iarc.fr
[Rayonnements]

Dr Barrie R. Cassileth

Integrative Medicine Service
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center
1275 York Avenue
New York, NY 10021, USA
Tél : +1 212 639 8629
Fax : +1 212 794 5851
Cassileth@mskcc.org
[Médecine complémentaire et alternative]

Dr Maria Cavazzana-Calvo

Laboratoire de Thérapie Cellulaire et Génétique, INSERM U429
Hôpital Necker EM
149 rue de Sèvres
75015 Paris, France
Tél : +33 1 4449 5068
Fax : +33 1 4273 0640
cavazzan@necker.fr
[Thérapie génique]

Dr Pascale A. Cohen

Faculté de Pharmacie
15 Avenue Charles Flahault
34093 Montpellier, France
Tél : +33 4 6754 8613
Fax : +33 4 6754 8610
pascale.cohen@ibph.pharma.univ-montpl.fr
[Implications pour le cancer du Projet Génome humain]

Dr Catherine Cohet

Unité d'épidémiologie des cancers environnementaux
Centre international de Recherche sur le Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8657
Fax : +33 (0)4 7273 8320
cohet@iarc.fr
[Variations géographiques des types de mutations]

Dr Vera Luiz da Costa e Silva
Initiative pour un monde sans tabac
Organisation mondiale de la Santé
Genève, Suisse
Tél : +41 22 791 2442
costaesilvav@who.int
[Initiative pour un monde sans tabac]

Dr Louis J. Denis
Centre oncologique d'Anvers
Lange Gasthuisstraat 35-37
2000 Anvers, Belgique
Tél : +32 3223 5350
Fax : +32 3223 5352
Louis.denis@skynet.be
[Cancer de la prostate, Dépistage du cancer de la prostate]

Dr Suzanne Eccles
Tumour Biology and Metastasis
McElwain Laboratories
Cancer Research UK Centre for Cancer
Therapeutics
Institute of Cancer Research
Cotswold Road
Belmont, Sutton SM2 5NG, Royaume-Uni
Tél : +44 20 8722 4210
Fax : +44 20 8643 0223
suzan@icr.ac.uk
[Invasion et métastase]

Dr Hashem B. El-Serag
Gastroenterology and Health Services
Research
Baylor College of Medicine and the Houston
VA Medical Center, 2002 Holcombe
Boulevard, Houston, TX 77030, USA
Tél : +1 713 794 8640
Fax : +1 713 748 7359
hasheme@bcm.tmc.edu
[Prévention et dépistage du cancer de l'estomac]

Jacques Ferlay
Unité d'épidémiologie descriptive
Centre international de Recherche sur le
Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8490
Fax : +33 (0)4 7273 8650
ferlay@iarc.fr
[Globocan 2000, Fardeau mondial du cancer]

Dr Alain Fischer
Laboratoire de Thérapie Cellulaire et
Génétique
INSERM U 429
Hôpital Necker EM

149 Rue de Sèvres
75015 Paris, France
Tél : +33 1 4449 4822
Fax : +33 1 4273 5070
fischer@necker.fr
[Thérapie génique]

Dr Silvia Franceschi
Unité des études de terrain et d'intervention
Centre international de Recherche sur le Cancer
150, cours Albert Thomas
F-69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8402
Fax : +33 (0)4 7273 8345
franceschi@iarc.fr
[Agents infectieux, Vaccination contre le VPH]

Dr Emil J. Freireich
Adult Leukemia Research Program
The University of Texas MD Anderson
Cancer Center
1515 Holcombe Boulevard, Box 0055
Houston, TX 77030, USA
Tél : +1 713 792 2660
Fax : +1 713 794 1812
efreirei@mdanderson.org
[Leucémie]

Dr David Goldgar
Unité d'épidémiologie génétique
Centre international de Recherche sur le
Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8318
Fax : +33 (0)4 7273 8342
goldgar@iarc.fr
[Prédispositions génétiques]

Dr David Y. Graham
Department of Medicine
Veterans Affairs Medical Center (111D)
2002 Holcombe Boulevard.
Houston, TX 77030, USA
Tél : +1 713 795 0232
Fax : +1 713 790 1040
dgraham@bcm.tmc.edu
[Prévention et dépistage du cancer de l'estomac]

Dr Keith Griffiths
Tenovus Cancer Research Centre
University of Wales College of Medicine
Heath Park, Cardiff CF4 4XX, Royaume-Uni
Tél : +44 1 633 680 765
Fax : +44 1 633 681 359
ProfKGriffiths@aol.com
[Cancer de la prostate, Dépistage du cancer de la prostate]

Dr Salima Hacein-Bey
Laboratoire de Thérapie Cellulaire et
Génétique, INSERM U 429
Hôpital Necker EM
149 Rue de Sèvres
75015 Paris, France
Tél : +33 1 4449 5068
Fax : +33 1 4273 0640
[Thérapie génique]

Dr Pierre Hainaut
Unité de cancérogenèse moléculaire
Centre international de Recherche sur le
Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8532
Fax : +33 (0)4 7273 8322
hainaut@iarc.fr
[Oncogènes et gènes suppresseurs de tumeur, Cycle cellulaire, Cancer du foie, Contaminants alimentaires, Cancer de l'œsophage, Variations géographiques des types de mutations]

Dr Janet Hall
Groupe Réparation de l'ADN
Centre international de Recherche sur le
Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8596
Fax : +33 (0)4 7273 8322
hall@iarc.fr
[Activation des cancérogènes et réparation de l'ADN, ATM et cancer du sein]

Dr Peter Hersey
Immunology and Oncology Unit
Room 443, David Maddison Building
King and Watt Streets
Newcastle, NSW 2300, Australie
Tél : +61 2 4923 6828
Fax : +61 2 4923 6184
Peter.Hersey@newcastle.edu.au
[Immunothérapie]

Dr Rudolf Kaaks
Groupe Hormones et Cancer
Centre international de Recherche sur le
Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8553
Fax : +33 (0)4 7273 8361
kaaks@iarc.fr
[Facteurs génésiques et hormones]

Dr Keiichi Kawai

Faculté de Médecine de la Préfecture de Kyoto
Kawaramachi-Hirokoji
et Hôpital Gastroentérologique Yukawa
2-10-2 Dogashiba-cho
Tennoji-ku, Osaka, Japon
Fax : +81 6 6628 4707
[Prévention et dépistage du cancer de l'estomac]

Dr Ausrele Kesminiene

Unité Rayonnements et cancer
Centre international de Recherche sur le
Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8662
Fax : +33 (0)4 7273 8054
kesminiene@iarc.fr
[Cancer de la thyroïde]

Dr Greg Kirk

Viral Epidemiology Branch
Division of Cancer Epidemiology and Genetics
National Cancer Institute
6120 Executive Boulevard
EPS - 8003, MSC 7248
Rockville, MD 20852, USA
Tél : +1 301 496 8115
Fax : +1 301 402 0817
kirkg@mail.nih.gov
[Vaccination anti-VHB et cancer du foie]

Dr Paul Kleihues

Centre international de Recherche sur le
Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8577
Fax : +33 (0)4 7273 8564
kleihues@iarc.fr
[Tumeurs du système nerveux]

Dr Stener Kvinnsland

Union internationale contre le Cancer (UICC)
3, rue du Conseil-Général
CH-1205 Genève, Suisse
Tél : +47 5597 6300
Fax : +47 5597 2046
skvi@haukeland.no
[UICC]

Dr René Lambert

Centre international de Recherche sur le
Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8499
Fax : + 33 (0)4 7273 8650

lambert@iarc.fr

[Cancer colorectal, Dépistage du cancer
colorectal]

Dr Françoise Le Deist

Laboratoire de Thérapie Cellulaire et
Génétique, INSERM U 429
Hôpital Necker EM
149 Rue de Sèvres
75015 Paris, France
Tél : +33 1 4449 5088
Fax : +33 1 4273 0640
ledeist@necker.fr
[Thérapie génique]

Dr J. Norelle Lickiss

Sydney Institute of Palliative Medicine
Royal Prince Alfred Hospital
Missenden Road
Camperdown, NSW 2050, Australie
Tél : +61 2 9515 6111
Fax : +61 2 9515 7464
norelle@pal.cs.nsw.gov.au
[Soins palliatifs]

Dr Julian Little

Epidemiology Group
Department of Medicine and Therapeutics
University of Aberdeen
Foresterhill House Annexe
Foresterhill, Aberdeen AB25 2ZD, Royaume-Uni
Tél : +44 1224 554 485
Fax : +44 1224 849 153
j.little@abdn.ac.uk
[Dépistage du cancer du col utérin]

Dr Guy Maddern

University of Adelaide
Department of Surgery
The Queen Elizabeth Hospital
Woodville Road,
Woodville, SA 5011, Australie
Tél : +61 8 8222 6756
Fax : +61 8 8222 6563
guy.maddern@adelaide.edu.au
[Oncologie chirurgicale]

Dr Norio Matsukura

Premier Département de Chirurgie
Faculté de Médecine Nippone
1-1-5 Sendagi, Bunkyo-ku
Tokyo 113-8603, Japon
Tél : +81 3 3822 2131 (Ext 6767)
Fax : +81 3 5685 0989
matsun@nms.ac.jp
[Cancer de l'estomac]

Dr Heidi K. Mattock

Centre international de Recherche sur le
Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8429
Fax : +33 (0)4 7273 8022
heidimattock@yahoo.com

Dr William H. McCarthy

Sydney Melanoma Unit
Level 3, Gloucester House
Royal Prince Alfred Hospital,
Missenden Road
Camperdown, NSW 2050, Australie
Tél : + 61 2 9515 6060
Fax : + 61 2 9515 6060
bill@mel.rpa.cs.nsw.gov.au
[Mélanome]

Dr Anthony B. Miller

Division d'épidémiologie clinique
Centre allemand de Recherche sur le Cancer
/Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D-69120 Heidelberg, Allemagne
Tél : +49 6221 42 2202
Fax : +49 6221 42 2203
a.miller@dkfz-heidelberg.de
[Lutte contre le cancer : une perspective
mondiale]

Georgia Moore

Centers for Disease Control and Prevention
National Center for Environmental Health
1600 Clifton Road, NE, MS E19
Atlanta, GA 30341, USA
Tél : +1 404 498 1812
Fax : +1 404 498 1313
gbm7@cdc.gov
[CDC]

Dr Nubia Muñoz

Centre international de Recherche sur le Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
nubia@iarc.fr
[Agents infectieux, Vaccination anti-VPH]

Dr M. Krishnan Nair

Regional Cancer Institute
Medical College Campus
Thiruvanthapuram 695 011
Kerala, Inde
Tél : +91 471 442541
Fax : +91 471 447454
[Lutte contre le cancer : une perspective mon-
diale]

Dr Craig R. Nichols

Division of Hematology/Medical Oncology
Oregon Health and Sciences University
3181 S.W. Sam Jackson Park Road
Portland, OR 97201-3098, USA
Tél : +1 503 494 6346
Fax : +1 503 494 4285
nicholsc@ohsu.edu
[Cancer du testicule]

Dr Murray Norris

Children's Cancer Institute Australia
PO Box 81
Randwick, NSW 2031, Australie
Tél : +61 2 9382 1813
Fax : +61 2 9382 1850
m.norris@unsw.edu.au
[Détermination moléculaire de la maladie
résiduelle minimale]

Dr Hiroko Ohgaki

Unité de Pathologie moléculaire
Centre international de Recherche sur le Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8534
Fax : +33 (0)4 7273 8564
ohgaki@iarc.fr
[Cancer de l'estomac]

Dr Kola Okuyemi

Departments of Family Medicine and
Preventive Medicine
University of Kansas Medical Center
3901 Rainbow Boulevard
Kansas City, KA 66160-7370, USA
Tél : +1 913 588 1938
Fax : +1 913 588 1910
kokuyemi@kumc.edu
[Approches pharmacologiques de l'abandon du
tabac]

Dr Christian Partensky

Fédération des Spécialités digestives
Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France
Tél : +33 4 7211 6261
Fax : +33 4 7211 6259
christian.partensky@chu-lyon.fr
[Oncologie chirurgicale]

Dr Frederica Perera

Columbia Center for Children's Environmental
Health
Columbia University School of Public Health
60 Haven Avenue, B-109
New York City, NY 10032, USA
Tél : +1 212 304 7280
Fax : +1 212 544 1943

fpp1@columbia.edu
[Epidémiologie moléculaire]

Dr Paola Pisani

Centre international de Recherche sur le
Cancer
150 cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
pisani@iarc.fr
[Éthique et cancer]

Dr Roger R. Reddel

Children's Medical Research Institute
214 Hawkesbury Road
Westmead
Sydney, NSW 2145, Australie
Tél : +61 2 9687 280
Fax : +61 2 9687 2120
rreddel@cmri.usyd.edu.au
[Téломérase]

Dr Elio Riboli

Unité Nutrition et Cancer
Centre international de Recherche sur le
Cancer
150 cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8411
Fax : +33 (0)4 7273 8419
riboli@iarc.fr
[Alimentation et nutrition]

Dr Jerry Rice

Centre international de Recherche sur le
Cancer
150 cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
rice@iarc.fr
[Médicaments, Immunodépression]

Dr Jens Ricke

Strahlenklinik
Charite Campus Virchow-Klinikum
Humboldt Universität
Augustenburger Platz 1
D-13353 Berlin, Allemagne
Tél : +49 30 4505 7001
Fax : +49 30 4505 7901
jens@charite.de
[Télemédecine]

Dr Rodolfo Saracci

Centre international de Recherche sur le Cancer
150 cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
saracci@iarc.fr
[Éthique et cancer]

Dr Rengaswamy Sankaranarayanan

Unité d'épidémiologie descriptive
Centre international de Recherche sur le Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 7273 8599
Fax : +33 (0)4 7273 8650
sankar@iarc.fr
[Cancers de la tête et du cou, Dépistage du
cancer buccal, Lutte contre le cancer dans les
pays en développement]

Dr Annie J. Sasco

Unité d'épidémiologie pour la prévention du
cancer
Centre international de Recherche sur le Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8412
Fax : +33 (0)4 7273 8342
sasco@iarc.fr
[Cancer du sein, Lutte contre le tabac]

Dr Cecilia Sepulveda

Programme de lutte contre le cancer
Organisation mondiale de la Santé
Genève, Suisse
Tél : +41 22 791 3706
Fax : +41 22 791 4297
sepulvedac@who.ch
[Lutte contre le cancer : une perspective
mondiale]

Dr Manuel Sobrinho-Simoes

IPATIMUP (Faculté de Médecine de Porto)
Rua Roberto Frias s/n
4200 Porto, Portugal
Tél : +351 2 255 70700
Fax : +351 2 255 70799
sobrinho.simoes@ipatimup.pt
[Cancer de la thyroïde]

Dr Ki Shin

Section of Physical Medicine and Rehabilitation
Department of Palliative Care and
Rehabilitation Medicine
The University of Texas MD Anderson
Cancer Center
1515 Holcombe Boulevard, Box 0008
Houston, TX 7703 USA
Tél : +1 713 745 2327
Fax : +1 713 792 6092
kshin@mdanderson.org
[Rééducation]

Dr Karol Sikora

Department of Cancer Medicine
Imperial College School of Medicine
Hammersmith Hospital, Du Cane Road
London W12 OHS, Royaume-Uni
Tél : +44 20 8383 3060
Fax : +44 20 8383 1708
karol.sikora@astrazeneca.com
[Radiothérapie, Oncologie médicale]

Dr Leslie H. Sobin

Division of Gastrointestinal Pathology
Armed Forces Institute of Pathology
Washington, DC 20306, USA
Tél : +1 202 782 2880
Fax : +1 202 782 9020
sobin@aifp.osd.mil
[TNM]

Dr Michele Spina

Division d'Oncologie médicale A
Institut national du cancer
via Pedemontana occ.le 12
33081 Aviano (PN), Italie
Tél : +39 434 659 284
Fax : +39 434 659 531
oma@ets.it
[Tumeurs associées au VIH/SIDA]

Dr Kenneth Stanley

Programme de lutte contre le cancer
Organisation mondiale de la Santé
Genève, Suisse
[Lutte contre le cancer : une perspective mondiale]

Dr Bernard W. Stewart

SEH Cancer Control Program
Locked Bag 88
Randwick, NSW 2031, Australie
Tél : +61 2 9382 8249
Fax : +61 2 9382 8334
StewartB@sesahs.nsw.GOV.AU
[Réduction de l'exposition aux UV, Apoptose, Cancérogenèse multistade]

Dr Muthu Subramanian

601 Regency Drive
Franklin Park, NJ 08823, USA

Tél : +1 732 821 8859
Fax : +1 732 821 9557
muthusub@att.net
[Perspectives et priorités]

Dr Martin H.N. Tattersall

Blackburn Building, D06
University of Sydney
Sydney, NSW 2006, Australie
Tél : +61 2 9351 3675
Fax : + 61 2 9351 4317
mtatt@med.usyd.edu.au
[Cancérologie et formation médicale]

Dr Umberto Tirelli

Division d'Oncologie médicale A
Institut national du cancer
via Pedemontana occ.le 12
33081 Aviano (PN), Italie
Tél : +39 434 659 284
Fax : +39 434 659 531
utirelli@ets.it
[Tumeurs associées au VIH/SIDA]

Dr Harri Vainio

Unité de Chimio-prévention
Centre international de Recherche sur le Cancer
150, cours Albert Thomas
69008 Lyon, France
Tél : +33 (0)4 7273 8418
Fax : +33 (0)4 7273 8319
vainio@iarc.fr
[Chimio-prévention, Lésions précurseurs]

Dr Stacey Vantor

National Cancer Institute
6130 Executive Boulevard
Rockville, MD 20852, USA
Tél : +1 301 594 6786
vandors@od.nci.nih.gov
[NCI]

Dr Andrew C. von Eschenbach

National Cancer Institute
6116 Executive Boulevard
Bethesda, MD 20892-8322, USA
Tél : 1 301 496 5615
Fax : 1 301 402 0338
[Cancer de la prostate, Dépistage du cancer de la prostate]

Dr Yoshiyuki Watanabe

Département de médecine sociale
et des sciences culturelles
Institut de recherche sur les maladies
neurologiques et gériatriques
Faculté de Médecine de la Préfecture de Kyoto
Kawaramachi-Hirokoji
Kamigyo-ku, Kyoto 602-8566, Japon
Tél : +81 75 251 5770
Fax : +81 75 251 5799
watanabe@basic.kpu-m.ac.jp
[Prévention et dépistage du cancer de l'estomac]

Dr Naohito Yamaguchi

Division d'information et d'épidémiologie du
cancer
Institut de recherche du Centre national du
cancer
5-1-1 Tsukiji, Chuo-ku
Tokyo 104-0045, Japon
Tél : +81 3 3547 5245
Fax : +81 3 3546 0630
nyamaguc@info.ncc.go.jp
[Lutte contre le cancer au Japon]

Dr Hiroshi Yamasaki

Ecole des sciences et de la technologie
Université Kwansei Gakuin
1, 2-chome Gakuon, Sanda
Hyogo 69-13972, Japon
Tél : +81 795 65 8734
Fax : +81 795 65 8734
yhyamasaki@ksc.kwansei.ac.jp
[Cancérogenèse multistade,
Communication cellule-à-cellule]

Dr Graham A.R. Young

Kanematsu Laboratories
Royal Prince Alfred Hospital
Camperdown, Sydney
NSW 2050, Australie
Tél : +61 2 9515 8863
Fax : +61 2 9515 6255
graham@kan.rpa.cs.nsw.gov.au
[Lymphomes]

REFERENTS

Dr Sandra E. Brooks

405 W. Redwood Street, 3rd Floor
Division of Gynecologic Oncology
University of Maryland School of Medicine
Baltimore, MD 21201, USA
Tél : +1 410 328 2076
Fax : +1 410 328 8389
sbrooks@umm.edu
[*Cancers des voies reproductives chez la femme*]

Dr Richard P. Gallagher

Cancer Control Research Program
British Columbia Cancer Agency
600, West 10th Avenue,
Vancouver BC, V5Z 4E6, Canada
Tél : +1 604 877 6098 ext 3056
Fax : +1 604 877 1868
rickg@bccancer.bc.ca
[*Réduction de l'exposition au rayonnement UV*]

Dr Phillip C. Hoffman

University of Chicago Medical Center
Department of Medicine
Section of Hematology Oncology
5841 S Maryland Avenue, MC 2115
Chicago, IL 60637-1470, USA
Tél : +1 773 702 6149
Fax : +1 773 702 0963
phoffman@medicine.bsd.uchicago.edu
[*Cancer du poumon*]

Dr Clement W. Imrie

Upper Gastrointestinal Unit
Lister Department of Surgery
Royal Infirmary
16, Alexandra Parade
Glasgow
Lanarkshire G31 2ER, Royaume-Uni
Tél : +44 141 211 4293
Fax : +44 141 211 4991
clemimrie@hotmail.com
[*Cancer du pancréas*]

Dr Anthony B. Miller

Division d'épidémiologie clinique
Centre allemand de Recherche sur le Cancer
/Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
D 69120 Heidelberg, Allemagne
Tél : +49 6221 42 2202
Fax : +49 6221 42 2203
a.miller@dkfz-heidelberg.de
[*Chapitres 1, 2, 4, 5, 7*]

Dr Indraneel Mittra

Tata Memorial Hospital
Tata Memorial Centre
Dr Ernest Borges Road
Parel, Bombay 400 012, Inde
Tél : +91 22 414 6750
Fax : +91 22 414 6937
imitttra@bom7.vsnl.net.in
[*Oncologie chirurgicale*]

Dr Marshall Posner

Head and Neck Oncology Program
Dana-Farber Cancer Institute
SW430H, 44 Binney Street
Boston, MA 02115, USA
Tél : +1 617 632 3090
Fax : +1 617 632 4448
marshall_posner@dfci.harvard.edu
[*Cancers de la tête et du cou*]

Dr Roger Stupp

Centre Hospitalo-universitaire CHUV
Centre pluridisciplinaire pour l'oncologie
Rue du Bugnon 46
1011 Lausanne, Suisse
Tél : +41 21 314 0156
Fax : +41 21 314 0737
Roger.Stupp@chuv.hospvd.ch
[*Chapitre 6*]

Dr Peter Swann

Department of Biochemistry
and Molecular Biology
University College London
Gower Street
London WC1E6BT, Royaume-Uni
Tél : +44 207 679 7117 ext2329
Fax : +44 207 679 7193
p.swann@biochem.ucl.ac.uk
[*Chapitre 3*]

Dr Alistair M. Thompson

Department of Surgery
and Molecular Oncology
Ninewells Hospital and Medical School
University of Dundee
Dundee DD1 9SY, Ecosse, Royaume-Uni
Tél : +44 1382 660 111
Fax : +44 1382 496 361
a.m.thompson@dundee.ac.uk
[*Cancer du sein, Cancer de l'œsophage, Cancer de l'estomac*]

Dr Nicholas J. Vogelzang

University of Chicago Cancer Research Center
5841 S. Maryland Avenue, MC 1140
Chicago, IL 60637-1470, USA
Tél : +1 773 702 6180
Fax : +1 773 702 0595
nvogelza@medicine.bsd.uchicago.edu
[*Cancer du rein*]

SOURCES DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figures

- 1.1 & 1.2 GLOBOCAN 2000*
- 1.3 WHO/TDR Image Library/Crump
- 1.4 2000*
- 1.5 CDC Public Health Image Library, Atlanta, USA/Dr. Edwin P. Ewing, Jr.
- 1.6 Anna White, Coordinator, Global Partnerships for Tobacco Control, PO Box 19405, Washington, DC 20036, USA
- 1.7 & 1.8 GLOBOCAN 2000*
- 1.9 & 1.10 IARCPress
- 2.1 A. J. Sasco, IARC
- 2.2 B.W. Stewart, Australie
- 2.3 SPL/Cosmo
- 2.4 Archives photographiques numériques de l'OMS/H. Anenden
- 2.5 Reproduit d'après *Eur J Cancer*, Vol. 35, F. Levi, F. Lucchini, E. Negri, P. Boyle, C. La Vecchia C, Cancer mortality in Europe, 1990-94, and an overview of trends from 1955 to 1994, 1477-1516, copyright 1999, avec la permission de Elsevier Science
- 2.6 P. Boffetta, CIRC/American Cancer Society, E.C.Hammond (1966) *Natl Cancer Inst Monogr*, 19 : 127-204; T. Hirayama (1985) A cohort study of cancer in Japan. In Blot WJ, Hirayama T, Hoel DG eds. *Statistical Methods in Cancer Epidemiology*. Hiroshima, Fondation pour la Recherche sur les Effets des Radiations, 73-91
- 2.7 Reproduit d'après *Eur J Cancer Prev*, Vol. 8, M. Pandey, A. Mathew, M.K. Nair, Global perspective of tobacco habits and lung cancer: a lesson for third world countries, 271-279, Copyright 1999, avec la permission de Elsevier Science
- 2.8 D'après C.J.L. Murray et al., Tobacco, in C.J.L. Murray and A.D. Lopez (1996) *Quantifying Global Health Risks: the Burden of Disease Attributable to Selected Risk Factors*. Cambridge, Harvard University Press
- 2.9 A.D. Lopez N.E. Collishaw, T. Piha (1994) A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. Tobacco Control, 3:242-247, avec la permission du BMJ Publishing Group
- 2.10 P. Boffetta, CIRC
- 2.11 A.M. Thompson, Royaume-Uni
- 2.12 P. Boffetta, CIRC/ Programme des Monographies du CIRC
- 2.13 D. Jernigan, Marin Institute, California, USA
- 2.14 Adapté, d'après A.J. Tuyns, J. Estève, L. Raymond, Berrino, E. Benhamou et al. (1988) Cancer of the larynx/hypopharynx, tobacco and alcohol: IARC international case-control study in Turin and Varese (Italy), Zaragoza and Navarra (Spain), Geneva (Switzerland) and Calvados (France), *Int J Cancer*, 41(4):483-491
- 2.15 D. Jernigan, Marin Institute, California, USA
- 2.16 Graphics and Audiovisual section, NCI Office of Cancer Communications, USA
- 2.17 - 2.19 IARCPress
- 2.20 Groupe Charbonnages de France; HBL Audiovisuel/Synchro
- 2.21 & 2.22 IARCPress
- 2.23 Pan Photographics, Via Le Pietre 15, Vico Equense, NA 80069, Italie
- 2.24 Archives photographiques numériques de l'OMS/OPS/Armando Waak
- 2.25 Pascale Dia, CIRC
- 2.26 Archives photographiques numériques de l'OMS/H. Anenden
- 2.27 - 2.31 R. Montesano, CIRC
- 2.32 IARCPress/T.W. Kensler, Department of Environmental Health Sciences, Johns Hopkins School of Hygiene and Public Health, Baltimore, MD 21205, USA
- 2.33 H. Ohgaki, CIRC
- 2.34 Wellcome Trust Medical Photographic Library, Royaume-Uni
- 2.35 IARCPress
- 2.36 'Chernobylinterinform' 1996, 255620 Chernobylinterinform - form, 1996 (25560, Chernobyl, Kiev region, B. Chmelnitcky street, 1a)
- 2.37 Pan Photographics, Via Le Pietre 15, Vico Equense, NA 80069, Italie
- 2.38 NRPB (2001) *ELF Electromagnetic fields and the risk of cancer*, Vol. 12. No. 1, National Radiological Protection Board, Chilton Didcot, Oxon OX11 0PO, Royaume-Uni
- 2.39 H. N. Ananthaswamy, Department of Immunology, The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center, 1515 Holcombe Blvd., Houston, Texas 77030, USA
- 2.40 USA Environmental Protection Agency
- 2.41 Public Health Image Library CDC, USA/Dr Erskine Palmer
- 2.42 Wellcome Trust Medical Photographic Library, Royaume-Uni
- 2.43 Avec la permission d'Oxford University Press, H. zur Hausen (2000) Papillomaviruses causing cancer, *J Natl Cancer Inst*, 92(9): 695. Adapté, d'après H. zur Hausen (1991) Human Papillomaviruses in the Pathogenesis of Anogenital Cancer, *Virology*, 184, 9-13.
- 2.44 & 2.45 IARCPress
- 2.46 Public Health Image Library, CDC, USA/Dr Edwin P. Ewing, Jr.
- 2.47 & 2.48 S. Franceschi, CIRC
- 2.49 Copyright de l'American Society for Investigative Pathology. F. Chisari (2000), Viruses, Immunity and Cancer: Lessons from Hepatitis B, *Am J Pathol*, 156, 1118-1131
- 2.50 IARCPress

- 2.51 Public Health Image Library, CDC, USA/Dr Edwin P.Ewing, Jr.
- 2.52 Istituto Nazionale dei Tumori, Milan, Italie; Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, Allemagne; National Institute of Public Health and Environmental Protection (RIVM), Bilthoven, Pays-Bas
- 2.53 T. Norat et E. Riboli, CIRC
- 2.54 D. Graham, USA/Adapté, d'après Fig. 2, S. Tsugane, M. Akabane, T. Inami, S. Matsushima, T. Ishibashi et al. (1991) Urinary salt excretion and stomach cancer mortality among four Japanese populations. *Cancer Causes Control*, 2: 165-8, avec l'aimable permission des Kluwer Academic Publishers
- 2.55 IARCPress
- 2.56 B.W. Stewart, Australie
- 2.57 Etude EPIC /Dr Riboli, CIRC
- 2.58A Carte dérivée des statistiques de consommation alimentaire de la FAO/T. Norat, E. Riboli, CIRC.
- 2.58B GLOBOCAN 2000*
- 2.59 Public Health Image Library, CDC, USA/James Gathany
- 2.60 Avec la permission du Multi-Organ Transplant Programme, Royaume-Uni
- 2.61 & 2.62 N.L. Harris, Department of Pathology, Warren 2, Massachusetts General Hospital, Fruit Street, Boston, MA 02114, USA
- 2.63 R.D. Brunning, Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Minnesota Hospital, 420 Delaware Street SE, Box 609, Minneapolis, MN 55455-0385, USA
- 2.64 C. A. Clarke (2001) Changing incidence of KS and NHL among young men in San Francisco, *AIDS*, 15(14): 1913-1914, copyright Lippincott Williams & Wilkins
- 2.65 E.J. Stanbridge and W. K. Cavane, Tumor Suppressor Genes, in, R. Weinberg, ed (1989) *Oncogenes and the Molecular Origins of Cancer*, Cold Spring Harbor Laboratory Press
- 2.66 & 2.6 Wellcome Trust Medical Photographic Library, Royaume-Uni.
- 2.68 C. Bonnardel, CIRC
- 2.69 IARCPress
- 2.70 Wellcome Trust Medical Photographic Library, Royaume-Uni
- 2.71 Reproduit avec la permission de Elsevier Science. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer (1996) Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies, *Lancet*, 347, 1713-27
- 2.72 WHO/TDR Image Library/Crump
- 3.1 C. Harris, National Cancer Institute, NIH, Bethesda, MD 20892-4255, USA
- 3.2 E.R. Fearon and B. Vogelstein (1990) A genetic model for colorectal tumorigenesis, *Cell*, 61: 759-767
- 3.3 Reproduit d'après *Eur J Cancer*, Vol. 35(3), M. Ilyas, J. Straub, IP Tomlinson, W.F. Bodmer, Genetic pathways in colorectal and other cancers, 335-35, Copyright (1999), avec la permission de Elsevier Science
- 3.4 Y. Nakanuma, Second Département de Pathologie, Faculté de Médecine de l'Université Kanazawa, Takaramachi 13-1 920-8640
- 3.5 L.H. Sobin, USA
- 3.6 N.J. Carr, Department of Cellular Pathology, Southampton General Hospital, Tremona Road, Southampton SO16 6YD, Royaume-Uni
- 3.7 A. Barbin, CIRC
- 3.8 B.W. Stewart, Australie
- 3.9 - 3.11 Reproduit avec la permission de *Nature*. J.H. Hoeijmakers (2001) Genome maintenance mechanisms for preventing cancer. *Nature* 411, 366-374, Copyright (2001) Macmillan Magazines Ltd.
- 3.12 J.R. Jass, Pathology Department, Grad. Med. School, University of Queensland, Herston Road, 4006 Brisbane, Queensland, Australie
- 3.13 Adapté, d'après C.R. Boland, F.A. Sinicrope, D.E. Brenner, J.M. Carethers (2000) Colorectal cancer prevention and treatment. *Gastroenterology*, 118(2 Suppl 1): S115-28
- 3.14 J. Hall, CIRC
- 3.15 P. Hainaut, CIRC
- 3.16 B. W. Stewart, Australie.
- 3.17 Permission de J. Couturier, Unité de Cytogénétique, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris, France
- 3.18 Adapté, d'après P.H. Rabbitts, Tumour suppressor genes, in J. Kendrew and E. Lawrence, eds (1994) *The Encyclopaedia of Molecular Biology*, Blackwell Science
- 3.19 P. Hainaut, CIRC
- 3.20 Loréal Recherche, Centre Charles Zviak, 92583 Clichy, France
- 3.21 P. Hainaut, CIRC
- 3.22 P. Hainaut, CIRC / logiciel RasMol, version 2.6; coordinate file for p53:DNA crystal data 1TUP in the Protein Brookhaven Database. Données de Y. Cho, S. Gorina, P.D. Jeffrey, N.P. Pavletich. Crystal structure of a p53 tumor suppressor-DNA complex: understanding tumorigenic mutations (1994) *Science*, 265(5170): 346-355
- 3.23 P. Hainaut, CIRC
- 3.24 P. Hainaut, CIRC / Base de données du CIRC des mutations de TP53, R6, 2002
- 3.25 C.A. Rubio, Pathologie gastrointestinale et hépatique, Département de Pathologie, Institut Karolinska, 171 76 Stockholm, Suède
- 3.26 S. Zeitlin and K. Sullivan, Department of Cell Biology, The Scripps Research Institute 10550 N. Torrey Pines Road, La Jolla, CA 92037, USA
- 3.27 & 3.28 P Hainaut, CIRC
- 3.29 J.W. Shay, W.E. Wright, University of Texas Southwestern Medical Center, Department of Cell Biology Room K2-206 5323 Harry Hines Boulevard, Dallas, TX 75390-9039, USA. Les sondes centromériques et télomériques ont été fournies par S. Gryaznov, de la Geron Corporation, Menlo Park, CA, et l'image numérique a été prise par Y. Zou
- 3.30 & 3.31 H. Yamasaki, Japon

- 3.32 M. Mesnil et H. Yamasaki (2000) Bystander effect in herpes simplex virus-thymidine kinase/ganciclovir cancer gene therapy: role of gap junctional intercellular communication. *Cancer Res*, 60: 3989-3999
- 3.33 J. F.R. Kerr and B.V. Harmon (1991) Definition and incidence of apoptosis, in *Apoptosis: the Molecular Basis of Cell Death*, eds L.D. Tomei and F.O. Cope. Cold Spring Harbour Laboratory Press, 5-29
- 3.34 Reproduit avec la permission de Nature. B.B. Zhou, S.J. Elledge (2000) The DNA damage response: putting checkpoints in perspective. *Nature*, 408: 433-439, Copyright (2000) Macmillan Magazines Ltd.
- 3.35 IARC Press
- 3.36 N.J. Carr, Department of Cellular Pathology, Southampton General Hospital, Tremona Road. Southampton SO16 6YD, Royaume-Uni
- 3.37 Reproduit avec la permission de Nature, M.O. Hengartner (2000) The biochemistry of apoptosis, *Nature*, 407, 770-6. Copyright (2000) Macmillan Magazines Ltd.
- 3.38 J.C. Bourdon, Department of Surgery and Molecular Oncology, Ninewells Hospital, University of Dundee, Ecosse, Royaume-Uni
- 3.39 Adapté, d'après A.A. Adjei, USA
- 3.40 Reproduit d'après *Eur J Cancer*, Vol. 36, Beavon I, The E-cadherin complex in tumour metastasis: structure, function, regulation, 1607-1620. Copyright (2000), avec la permission de Elsevier Science
- 3.41 Reproduit d'après *Eur J Cancer*, Vol. 36, J.A. Wyke, Overview-burgeoning promise in metastasis research, 1589-1594. Copyright 2000, avec la permission de Elsevier Science
- 3.42 C. Fenoglio-Preiser, Department of Pathology, University of Cincinnati, School of Medicine, 231 Bethesda Avenue, POB 670529, Cincinnati, OH 45267-0529, USA
- 3.43 R.C. Janzer, Division de Neuropathologie, Institut universitaire de Pathologie, 27 rue du Bugnon, CH 1011 Lausanne, Suisse
- 3.44 R.D. Rubens, Clinical Oncology Unit, Guys Hospital, London SE1 9RT, Royaume-Uni
- 3.45 S. Eccles, Royaume-Uni
- 4.1 Reproduit d'après R. Doll, R. Peto, K. Wheatley, R. Gray, I. Sutherland (1994) Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ*, 309(6959): 901-911, avec la permission du *BMJ* Publishing Group
- 4.2 Adapté, d'après F. Faggiano, T. Partanen, M. Kogevinas, P. Boffetta (1997) *Socioeconomic differences in cancer incidence and mortality* (IARC Scientific Publication 138), 65-176.
- 4.3 R. Peto, S. Darby, H. Deo, P. Silcocks, E. Whitley et al. (2000) Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the Royaume-Uni since 1950: combination of national statistics with two case-control studies. *BMJ*, 321(7257): 323-329, avec la permission du *BMJ* Publishing Group
- 4.4 T. Lancaster, L. Stead, C. Silagy, A. Sowden (2000) Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. *BMJ*, 321(7257) : 355-358, avec la permission du *BMJ* Publishing Group. Données originales de Silagy et al. (2000) *Nicotine replacement therapy for smoking cessation*, Cochrane Library, Issue 3, Oxford: Update Software
- 4.5 R. Peto, Z.M. Chen, J. Boreham (1999) Tobacco the growing epidemic. *Nat Med* 5 (1);15-17 and B.Q. Liu, R. Peto, Z.M. Chen, J. Boreham, Y.P. Wu et al. (1998) Emerging tobacco hazards in China: 1. Retrospective proportional mortality study of one million deaths. *BMJ*, 317(7170):1411-22
- 4.6 'La verité si j'fume' permission de la Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer et Aventis Pharma SA; 'Il suffit de dire NON', permission de l'Association Tunisienne de Lutte Contre le Cancer; "Quanto ti costa fumare?", Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Gênes, Italie; "Merci de ne pas fumer", copyright du Comité National Contre le Tabagisme, 31, avenue Michel Bizot, 75012 Paris, France, www.cnct.org; "Animaux qui fument" & "NO smoking", permission de l'Association japonaise de Santé publique. A. J. Sasco, CIRC
- 4.7 Centers for Disease Control and Prevention (2000) *Mortality and Morbidity Weekly Report*, 49:1066-1069, <http://www.cdc.gov/mmwr>
- 4.8 Graphics and Audiovisual section, NCI Office of Cancer Communications, USA
- 4.9 P. Boffetta, CIRC/Adapté, d'après K. Magnus, A. Andersen, A.C. Hogetveit (1982) Cancer of respiratory organs among workers at a nickel refinery in Norway. *Int J Cancer*, 30(6): 681-685
- 4.10 Reproduit, avec la permission de Elsevier Science, J. Peto, J.T. Hodgson, F.E. Matthews, J.R. Jones (1995) Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet*, 345(8949): 535-539
- 4.11 Anti-Cancer Council of Victoria, Australie/IARC Press
- 4.12 Graphics and Audiovisual section, NCI Office of Cancer Communications, USA
- 4.13 The Cancer Council New South Wales and the NSW Health Department, Australie
- 4.14 GLOBOCAN 2000*
- 4.15 & 4.16 OMS (2000) Technologie de la santé et produits pharmaceutiques, 1997 data <http://www.who.int/vaccines-surveillance/graphics/htmls/hepbprev.htm> and <http://www.who.int/vaccinesurveillance/graphics/htmls/hepb.htm>
- 4.17 J.Y. Scoazec, France
- 4.18 G. Kirk, USA/Adapté d'après P. Pisani, D.M. Parkin, N. Muñoz, J. Ferlay (1997) Cancer and infection: estimates of the attributable fraction in 1990. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 6(6): 387-400
- 4.19 G.Kirk, USA.
- 4.20 IARC Press
- 4.21 W.J. Edmunds, G.F. Medley, D.J. Nokes, A.J. Hall and H.C. Whittle (1993) The influence of age on the development of the hepatitis B carrier state. *Proc R Soc Lond B*,

- 253, 197-201. Avec la permission de la Royal Society.
- 4.22 - 4.24 IARC*Press*
- 4.25 Graphics and Audiovisual section, NCI Office of Cancer Communications, USA
- 4.26 C.R. Boland, F.A. Sinicropo, D.E. Brenner, J.M. Carethers (2000) Colorectal cancer prevention and treatment. *Gastroenterology*, 118(2 Suppl 1): S115-28, avec la permission de la W.B. Saunders Company
- 4.27 IARC*Press*
- 4.28 B. Marincek, Institut für Diagnostische Radiologie, UniversitätsSpital, Ramistrasse 100, CH-8091 Zürich, Suisse
- 4.29 R. Sankaranarayanan, CIRC
- 4.30 Copyright GE Medical Systems
- 4.31 P. Pisani, CIRC
- 4.32 D.M. Parkin et al. (2001) *Eur J Cancer*, 37, suppl.8: S4-66
- 4.33 A. M. Thompson, Royaume-Uni
- 4.34 Wellcome Trust Medical Photographic Library, Royaume-Uni
- 4.35 Graphics and Audiovisual section, NCI Office of Cancer Communications, USA
- 4.36 Tiré de *Radiol Clin North Am*, 38, L. Tabar, B. Vitak, H.H. Chen, S.W. Duffy, M.F. Yen et al., The Swedish Two-County Trial twenty years later. Updated mortality results and new insights from long-term follow-up, 625-651, copyright (2000), avec la permission de Elsevier Science
- 4.37 Wellcome Trust Medical Photographic Library, Royaume-Uni
- 4.38 D.M. Parkin et al. (2001) *Eur J Cancer*, 37, suppl.8: S4-66
- 4.39 R. LiPuma, Prostate Cancer Education Council, 300 South Jackson Street, Suite 540 Denver, CO 80209, USA.
- 4.40 C.A. Rubio, Pathologie gastrointestinale et hépatique, Département de Pathologie, Institut Karolinska, 171 76 Stockholm, Suède
- 4.41 D.M. Parkin et al. (2001) *Eur J Cancer*, 37, suppl.8: S4-66
- 4.42 Prévention et Biologie, SA, 29-33 Rue de Metz, 94170 Le Perreux, France
- 4.43 D.M. Parkin et al. (2001) *Eur J Cancer*, 37, suppl.8: S4-66
- 4.44 IARC*Press*
- 4.45 D.M. Parkin et al. (2001) *Eur J Cancer*, 37, suppl.8: S4-66
- 4.46 Adapté de M.R. Law, J.K. Morris, N.J. Wald (1999) The importance of age in screening for cancer. *J Med Screen*, 6(1): 16-20, avec la permission du BMJ Publishing Group
- 4.47 R. Sankaranarayanan, CIRC
- 4.48 IARC*Press*
- 4.49 - 4.52 R. Sankaranarayanan, CIRC
- 4.53 A & B H. Ohgaki, CIRC
- 4.53 CR. Lambert, CIRC
- 4.54 D.M. Parkin et al. (2001) *Eur J Cancer*, 37, suppl.8: S4-66
- 4.55 Adapté du Tableau 2, Y. Tsubono and S. Hisamichi (2000) Screening for gastric cancer in Japan. *Gastric cancer*, 3: 9-18. Copyright Springer-Verlag
- 5.1 GLOBOCAN 2000*
- 5.2 Graphics and Audiovisual section, NCI Office of Cancer Communications, USA
- 5.3 B.W. Stewart, Australie
- 5.4 D.M. Parkin et al. (2001) *Eur J Cancer*, 37, suppl.8: S4-66
- 5.5 J.A. Baron and T.E. Rohan, Tobacco, in D. Schottenfeld and J.F. Fraumeni Jr. eds (1996) *Cancer Epidemiology and Prevention*, 2nd edition, Oxford University Press, Royaume-Uni
- 5.6 P. Boffetta, CIRC/Adapté de J.H. Lubin, W.J. Blot (1984) Assessment of lung cancer risk factors by histologic category. *J Natl Cancer Inst*, 73: 383-389
- 5.7 B. Marincek, Institut für Diagnostische Radiologie, UniversitätsSpital, Ramistrasse 100, CH-8091 Zürich, Suisse
- 5.8 F. Berger et J.Y. Scoazec, Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003 Lyon, France
- 5.9 P. Boffetta, CIRC
- 5.10 CIRC/SEER/Registre du Cancer d'Osaka†
- 5.11 IARC*Press*/Département de Pathologie, Université de Zurich, Suisse
- 5.12 GLOBOCAN 2000*
- 5.13 Wellcome Trust Medical Photographic Library, Royaume-Uni
- 5.14 Von Kantor & Associates Inc., Ft. Lauderdale FL, USA/www.lectureslides.com
- 5.15 A. M. Thompson, Royaume-Uni
- 5.16 & 5.17 F. Berger et J.Y. Scoazec, Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003 Lyon, France
- 5.18 P. Kleihues, CIRC
- 5.19 D.M. Parkin et al. (2001) *Eur J Cancer*, 37, suppl.8: S4-66
- 5.20 Von Kantor & Associates Inc., Ft. Lauderdale FL, USA/www.lectureslides.com
- 5.21 CIRC/SEER/Registre du Cancer d'Osaka†
- 5.22 IARC*Press*
- 5.23 GLOBOCAN 2000*
- 5.24 D.M. Parkin et al. (2001) *Eur J Cancer*, 37, suppl.8: S4-66
- 5.25 N. Matsukura, Japon
- 5.26 H. Ohgaki, CIRC
- 5.27 F. Berger et J.Y. Scoazec, Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003 Lyon, France
- 5.28 CIRC/SEER/Registre du Cancer d'Osaka†
- 5.29 GLOBOCAN 2000*
- 5.30 IARC*Press*
- 5.31 Reproduit d'après *Eur J Cancer*, Vol 35, No 3, Ilyas M, Straub J, Tomlinson IPM, Bodmer W, Genetic pathways in colorectal and other cancers, 335-351, copyright(1999), avec la permission de Elsevier Science
- 5.32 - 5.34 F. Berger et J.Y. Scoazec, Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003 Lyon, France
- 5.35 C. Fenoglio-Preiser, Department of Pathology, University of Cincinnati, School of Medicine, 231 Bethesda Avenue, POB 670529, Cincinnati, OH 45267-0529, USA
- 5.36 CIRC/SEER/Registre du Cancer d'Osaka†

- 5.37 & 5.38 GLOBOCAN 2000*
- 5.39 IARC*Press*
- 5.40 B. Marinček, Institut für Diagnostische Radiologie, UniversitätsSpital, Ramistrasse 100, CH-8091 Zürich, Suisse
- 5.41 - 5.43 F. Berger et J.Y. Scoazec, Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003 Lyon, France
- 5.44 CIRC/SEER/Registre du Cancer d'Osaka†
- 5.45 GLOBOCAN 2000*
- 5.46 D.M. Parkin et al. (2001) *Eur J Cancer*, 37, suppl.8: S4-66
- 5.47 L. Denis, Belgium, et K. Griffiths, Royaume-Uni
- 5.48 & 5.49 F. Berger et J.Y. Scoazec, Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003 Lyon, France
- 5.50 Adapté d'après la Figure 4C. Abate-Shen, M.M. Shen (2000) Molecular genetics of prostate cancer. *Genes Dev*, 14(19): 2410-2434
- 5.51 GLOBOCAN 2000*
- 5.52 P. Kleihues, CIRC
- 5.53 M.K. Rosenblum, Department of Pathology, Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 1275 York Avenue, New York NY 10021, USA
- 5.54 F. Berger et J.Y. Scoazec, Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003 Lyon, France
- 5.55 Adapté d'après la Figure 6, R.S. Chaganti, J. Houldsworth (2000) Genetics and biology of adult human male germ cell tumors. *Cancer Res*, 60(6): 1475-1482
- 5.56 CIRC/SEER/Registre du Cancer d'Osaka†
- 5.57 GLOBOCAN 2000*
- 5.58 WHO/TDR Image Library/ Crump
- 5.59 & 5.60 R. Sankaranarayanan, CIRC
- 5.61 F. Berger et J.Y. Scoazec, Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003 Lyon, France
- 5.62 CIRC/SEER/Registre du Cancer d'Osaka†
- 5.63 GLOBOCAN 2000*
- 5.64 F. Berger et J.Y. Scoazec, Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003 Lyon, France
- 5.65 CIRC/SEER/Registre du Cancer d'Osaka
- 5.66 M. Esteller, J. Xercavins, J. Reventos (1999) Advances in the molecular genetics of endometrial cancer. *Oncology Reports* 6 (6): 1377-1382
- 5.67 GLOBOCAN 2000*
- 5.68 B. Marinček, Institut für Diagnostische Radiologie, UniversitätsSpital, Ramistrasse 100, CH-8091 Zürich, Suisse
- 5.69 Wellcome Trust Medical Photographic Library, Royaume-Uni
- 5.70 F. Berger et J.Y. Scoazec, Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003 LyonFrance
- 5.71 CIRC/SEER/Registre du Cancer d'Osaka†
- 5.72 GLOBOCAN 2000*
- 5.73 & 5.74 IARC*Press*
- 5.75 D.M. Parkin et al. (2001) *Eur J Cancer*, 37, suppl.8: S4-665.76A.M. Thompson, Royaume-Uni
- 5.77 F. Berger et J.Y. Scoazec, Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003 Lyon, France
- 5.78 C. Fenoglio-Preiser, Department of Pathology, University of Cincinnati, School of Medicine, 231 Bethesda Avenue, POB 670529, Cincinnati, OH 45267-0529, USA
- 5.79 M. Werner, Institut de Pathologie, Technische Universität München, Ismaninger Strasse 22, D-81675 Munich, Allemagne
- 5.80 CIRC/SEER/Registre du Cancer d'Osaka†
- 5.81 GLOBOCAN 2000*
- 5.82 P. Brennan, CIRC/ Adapté d'après P. Brennan, O. Bogillot, S. Cordier et al. (2000) Cigarette smoking and bladder cancer in men: a pooled analysis of 11 case-control studies. *Int J Cancer*, 86(2): 289-294
- 5.83 WHO/ TDR Image Library/ Manderson
- 5.84 & 5.85 F. Berger et J.Y. Scoazec, Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003 Lyon, France
- 5.86 Reproduit d'après *Urologic Clinics of North America*, 27(1), R. Lee and M.J. Droller, The natural history of bladder cancer, 1-13, copyright (2000), avec la permission de Elsevier Science
- 5.87 CIRC/SEER/Registre du Cancer d'Osaka†
- 5.88 - 5.90 GLOBOCAN 2000*
- 5.91 - 5.93 R. Sankaranarayanan, CIRC
- 5.94 F. Berger et J.Y. Scoazec, Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003 Lyon, France
- 5.95 CIRC/SEER/Registre du Cancer d'Osaka†
- 5.96 D. Sidransky (1997) Tumor suppressor genes, in V.T. DeVita Jr., et al., eds, *Cancer: Principles and Practice of Oncology*, 5th edition, Lippincott-Raven, p 737
- 5.97 GLOBOCAN 2000*
- 5.98 Wellcome Trust Medical Photographic Library, Royaume-Uni
- 5.99 L.A.G. Ries, M.P. Eisner, C.L. Kosary, B.F. Hankey, B.A. Miller, L. Clegg, B.K. Edwards eds (2001) *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1998*, National Cancer Institute, Bethesda, MD
- 5.100 GLOBOCAN 2000*
- 5.101 E.S. Jaffe, Laboratory of Pathology, NIH, Building 10, Room 2N-202, 10 Center Drive MSC-1500, Bethesda, MD 20892-1500, USA
- 5.102 F. Berger et J.Y. Scoazec, Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003 Lyon, France
- 5.103 H. Stein, Institut für Pathologie, Freie Universität Berlin, Universitätsklinikum Steglitz, Hindenburgdamm 30,D 12200 Berlin, Allemagne
- 5.104 E.S. Jaffe, Laboratory of Pathology, NIH, building 10, Room 2N-202, 10 Center Drive MSC-1500, Bethesda, MD 20892-1500, USA
- 5.105 Reproduit avec la permission de A.A. Alizadeh, M.B.

- Eisen, R.E. Davis, C. Ma, I.S. Lossos et al. (2000) Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature*, 403(6769): 503-511. Copyright 2000, Macmillan Magazines Ltd.
- 5.106 & 5.107 CIRC/SEER/Registre du Cancer d'Osaka†
- 5.108 GLOBOCAN 2000*
- 5.109 Los Alamos National Laboratory/SPL/Cosmos
- 5.110 L.A.G. Ries, M.P. Eisner, C.L. Kosary, B.F. Hankey, B.A. Miller et al., eds (2001) *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1998*, National Cancer Institute, Bethesda MD, USA
- 5.111 A & B R.D. Brunning, Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Minnesota Hospital, 420 Delaware Street S.E., Box 609, Minneapolis, MN 55455-0385, USA
- 5.112 Adapté d'après une figure de J. Melo, Department of Haematology, ISCM, Hammersmith Hospital, Ducane Road, London W12 0NN, Royaume-Uni
- 5.113 A & B G. Flandrin, Laboratoire Central d'Hématologie, Hôpital Necker, 149 rue de Sèvres, F-75015 Paris, France
- 5.114 R.D. Brunning, Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Minnesota Hospital, 420 Delaware Street S.E., Box 609, Minneapolis, MN 55455-0385, USA
- 5.115 Avec la permission de J.A. Squire, de V.D. Markovic, D. Bouman, J. Bayani, J. Al-Maghrabi, S. Kamel-Reid et al. (2000) Lack of BCR/ABL reciprocal fusion in variant Philadelphia chromosome translocations: a use of double fusion signal FISH and spectral karyotyping. *Leukemia*, 14(6):1157-1160
- 5.116 B. Hirsch, Department of Laboratory Medicine and Pathology, University of Minnesota School of Medicine, 420 Delaware St. SE, Minneapolis, MN 55455, USA
- 5.117 J.W. Vardiman, Department of Pathology, University of Chicago Medical Center, 5841 South Maryland Ave., MC0008 Romm TW-055, Chicago, IL 60637-1470, USA
- 5.118 CIRC/SEER/Registre du Cancer d'Osaka†
- 5.119 & 5.120 GLOBOCAN 2000*
- 5.121 Graphics and Audiovisual section, NCI Office of Cancer Communications, USA
- 5.122 G. Zamboni, Dépt de Pathologie, Université de Vérone, Strada Le Grazie, I-37134 Vérone, Italie
- 5.123 G. Klöppel, Institut de Pathologie, Université de Kiel, Michaelistrasse 11, D-24105 Kiel, Allemagne
- 5.124 P. Vogt, Département de Pathologie, Hôpital universitaire USZ, Schmelzbergstrasse 12, CH-8091 Zurich, Suisse
- 5.125 F. Berger et J.Y. Scoazec, Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003 Lyon, France
- 5.126 CIRC/SEER/Registre du Cancer d'Osaka†
- 5.127 GLOBOCAN 2000*
- 5.128 Données du New South Wales Central Cancer Registry†, Australie
- 5.129 B.W. Stewart, Australie
- 5.130 - 5.134 W. McCarthy, Australie
- 5.135 GLOBOCAN 2000*
- 5.136 Agence internationale de l'Energie atomique, Vienne
- 5.137 GLOBOCAN 2000*
- 5.138 Agence internationale de l'Energie atomique, Vienne
- 5.139 F. Berger et J.Y. Scoazec, Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003, Lyon, France
- 5.140 Adapté d'après la Figure 2, D.L. Learoyd, M. Messina, J. Zedenius, B.G. Robinson (2000) Molecular genetics of thyroid tumours and surgical decision making. *World J Surg*, 24, 923-933
- 5.141 CIRC/SEER/Registre du Cancer d'Osaka†
- 5.142 & 5.143 GLOBOCAN 2000*
- 5.144 Wellcome Trust Medical Photographic Library, Royaume-Uni
- 5.145 B. Marincek, Institut für Diagnostische Radiologie, UniversitätsSpital, Ramistrasse 100, CH-8091 Zurich, Suisse
- 5.146 Public Health Image Library, CDC, USA/Dr Edwin P. Ewing, Jr.
- 5.147 F. Berger et J.Y. Scoazec, Laboratoire d'Anatomo-Pathologie, Hôpital Edouard Herriot, Place d'Arsonval, 69003 Lyon, France
- 5.148 CIRC/SEER/Registre du Cancer d'Osaka†
- 5.149 J. Ferlay, F.I. Bray, R. Sankila, D.M. Parkin eds (1999) *EUCAN90: Cancer Incidence Mortality and Prevalence in the European Union* (IARC CancerBase No. 4), Lyon, IARC Press
- 5.150 P. Kleihues, CIRC
- 5.151 P.C. Burger, Pathology Building, Room 706, The Johns Hopkins Hospital, 600 Wolfe Street, Baltimore, MD 21287, USA
- 5.152 H. Ohgaki, CIRC
- 5.153 P. Kleihues, CIRC
- 5.154 A. Vital, Laboratoire de Neuropathologie, Université Victor Segalen, Bordeaux 2, 146, rue Léo-Saignat, 33000 Bordeaux, France
- 6.1 Wellcome Trust Medical Photographic Library, Royaume-Uni
- 6.2 - 6.5 G. Maddern, Australie
- 6.6 Varian Medical Systems, Palo Alto, USA
- 6.7-6.8 Varian Medical Systems Royaume-Uni Ltd.
- 6.9 & 6.10 Graphics and Audiovisual section, NCI Office of Cancer Communications, USA
- 6.11 K. Sikora, Royaume-Uni
- 6.12 Modifié, d'après C.M. Haskell, ed (1995) *Cancer Treatment, 4th Edition*, W.B. Saunders/Reproduit d'après W.E. Ross et al., Pharmacology and Therapeutics, copyright 1987, Vol. 32, p. 89, avec la permission de Elsevier Science
- 6.13 H. Stein, Institut für Pathologie, Freie Universität Berlin, Universitätsklinikum Steglitz, Hindenburgdamm 30, D-12200 Berlin, Allemagne
- 6.14 K. Sikora, Royaume-Uni
- 6.15 A. Villunger and A. Strasser (1999) The great escape: is immune evasion required for tumor progression? *Nat Med*, 5(8): 874-5
- 6.16 P. Hersey, Australie

- 6.17 K.R. Dumon, H. Ishii, L.Y. Fong, N. Zanasi, V. Fidanza et al., (2001) FHIT gene therapy prevents tumor development in Fhit-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98: 3346-3351. Copyright (2001) National Academy of Sciences, USA
- 6.18 Von Kantor and Associates Inc., Fort. Lauderdale FL, USA/www.lectureslides.com
- 6.19 A. M. Thompson, Royaume-Uni
- 6.20 Permission du Palliative Care Council of South Australia
- 6.21 Adapté d'après OMS(1996) *Traitement de la douleur cancéreuse*, 2ème édition, Genève, Organisation mondiale de la Santé /données pour 1999 de David E. Joranson, Pain & Policy Studies Group, WHO Collaborating Center for Policy and Communications and the International Narcotics Control Board, United Nations Demographic Yearbook, 1999.
- 6.22 Données de David E. Joranson, Pain & Policy Studies Group, WHO collaborating Center for Policy and Communications
- 6.23 B. Cassileth, USA
7. 1 & 7.2 IARCPress
- 7.3 C. Sepulveda, OMS
- 7.4 Union internationale contre le Cancer (UICC), 3, rue du Conseil-Général, CH-1205 Genève, Suisse
- 7.5 Initiative pour un monde sans tabac, Organisation mondiale de la Santé, Avenue Appia 20 1211, Genève 27 Suisse
- 7.6 M. Imperi (2000) *BMJ*, 321, photo de couverture, avec la permission du *BMJ* Publishing Group.
- 7.7 E. Lucas, CIRC
- 7.8 WHO/TDR Image Library/Haaland
- 7.9 R. Sankaranarayanan, CIRC
- 7.10 G. Mollon, CIRC
- 7.11 - 7.13 E. Lucas, CIRC
- 7.14 OMS (1998) *Rapport sur la santé dans le monde 1998. La vie au 21ème siècle : Une perspective pour tous*, Genève, Organisation mondiale de la Santé, p43
- 7.15 & 7.16 WHO/HPR/TDR Image Library/Crump
- 7.17 OMS (1998) *Rapport sur la santé dans le monde 1998. La vie au 21ème siècle : Une perspective pour tous*. Genève, Organisation mondiale de la Santé, p48
- 7.18 Trust Medical Photographic Library, Royaume-Uni
- 2.5 & 2.6 P. Boffetta, CIRC
- 2.7 - 2.10 J. Rice, CIRC/*Programme des Monographies du CIRC*
- 2.11 P. Boffetta, CIRC
- 2.12 P. Boffetta, CIRC/Centre OMS Européen pour l'Environnement et la Santé, 1995
- 2.13 - 2.15 J. Rice, CIRC/*Programme des Monographies du CIRC*
- 2.16 IARCPress/UNSCEAR, 1994
- 2.17 E. Cardis, CIRC
- 2.18 S. Franceschi, CIRC
- 2.19 J. Rice, CIRC/*Programme des Monographies du CIRC*
- 2.20 & 2.21 D. Goldgar, CIRC
- 2.22 S. Franceschi, F. Parazzini, E. Negri, M. Booth, C. La Vecchia, V. Beral, A. Tzonou and D. Trichopoulos (1991) Pooled analysis of 3 European case-control studies of epithelial ovarian cancer III. Oral contraceptive use. *Int J. Cancer*, 49: 61-65
- 3.1 Adapté de H. Marquardt, Chemical carcinogenesis, in H. Marquardt, S.G. Schafer, R. McClellan and F. Welsch,eds (1999). *Toxicology*, Academic Press, San Diego,151-178
- 3.2 & 3.3 P. Hainaut, CIRC
- 3.4 H. Yamasaki, Y. Omori, M.L. Zaidan-Dagli, N. Mironov, M. Mesnil et al. (1999) Genetic and epigenetic changes of intercellular communication genes during multistage carcinogenesis, *Cancer Detect and Prev*, 23: 273-279
- 3.5 & 3.6 S. Eccles, Royaume-Uni
- 3.7 Reproduit avec la permission de Nature, L.A. Liotta, E.C. Kohn (2001) The microenvironment of the tumour-host interface, *Nature*, 411: 375-379, copyright 2001, Macmillan Magazines Ltd.
- 3.8 A. Sasco, CIRC
- 4.1 & 4.2 C.J.L. Murray, A.D. Lopez, Assessing the burden of disease that can be attributed to specific risk factors. In *Ad Hoc Committee on Health Research Relating to Future Intervention Options. Investing in Health Research and Development*. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 1996
- 4.3 A. Sasco, CIRC
- 4.4 CIRC (1999) *Re-evaluation of some Organic Chemicals, Hydrazine and Hydrogen Peroxide (IARC Monographs Vol. 71)*, Lyon, IARCPress
- 4.5 USA EPA (2000) *Latest Findings on National Air Quality: 1999 Status and Trends*, US Environmental Protection Agency
- 4.6 OMS (1999) *Directives de l'OMS sur la qualité de l'air*, Genève, OMS
- 4.7 S. Yamamura (2001) Drinking water guidelines and standards, in United Nations synthesis report on arsenic in drinking water, United Nations (projet), http://www.who.int/entity/water_sanitation_health/dwq/en/arsenicun5.pdf
- 4.8 B.W. Stewart, Australie
- 4.9 Adapté d'après le Tableau 1, Prophylactic vaccines under development, in A. Kols and J. Sherris (2000) *HPV Vaccines: Promise and Challenges. Alliance pour la prévention du cancer du col utérin*, PATH
- 4.10 & 4.11 S. Franceschi et N. Muñoz, CIRC
- 4.12 H. Vainio, CIRC
- 4.13 & 4.14 L. Denis, Belgique

Tableaux

- 2.1 & 2.2 Reproduit de *Eur J Cancer Prev*, Vol. 8, M. Pandey, A. Mathew, M.K. Nair. Global perspective of tobacco habits and lung cancer: a lesson for third world countries, 271-9, Copyright 1999, avec la permission de Elsevier Science
- 2.3 Adapté de N.J. Wald and A.K. Hackshaw (1996) *Br Med Bulletin*, 52 (1): 3-11 (et de the American Cancer Study (CPSII)), avec la permission de Oxford University Press
- 2.4 H. Boeing, Alcohol and risk of cancer of the upper gastrointestinal tract: first analysis of the EPIC data. In:E. Riboli and R. Lambert eds (2002) *Nutrition and Lifestyle: Opportunities for Cancer Prevention (IARC Scientific Publications No. 156)*. Lyon, IARCPress

- 4.15 & 4.16 R. Lambert, CIRC
- 4.17 R. Lambert, CIRC/Adapté, d'après J.S. Mandel, J.H. Bond, T.R. Church, D.C. Snover, G.M. Bradley et al. (1993) Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. Minnesota Colon Cancer Control Study. *N Engl J Med*, 328:1365-1371
- 4.18 IARC Working Group on Cervical Cancer Screening (1986) Summary chapter, Screening for Cancer of the Uterine Cervix. (*IARC Scientific Publications No. 76*), Lyon, IARC Press
- 4.19 R. Sankaranarayanan, CIRC
- 5.1 P. Boffetta, CIRC
- 5.2 A. Sasco, CIRC /Données du Tableau 36.2-23, Cancer of the Breast, in V.T. DeVita Jr. et al., eds (1997) *Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5th Edition*, Lippincott-Raven
- 5.2 B Munoz et al. *N Engl J Med* 348:518-527 (2003)
- 5.3 H. Ohgaki, CIRC
- 5.4 L. Raymond, J. Young M. Parkin S. Whelan and J. Ferlay , (1997) *Cancer Incidence in Five Continents*, Vol. VII, IARC Press
- 5.5 L.A.G. Ries, M.P. Eisner, C.L. Kosary, B.F. Hankey, B.A. Miller et al., eds (2001) *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1998*, National Cancer Institute, Bethesda MD, USA
- 5.6 & 5.7 P. Hainaut, CIRC
- 5.8 L. Denis, Belgique
- 5.9 T. Shimoda, Department of Clinical Laboratory, National Cancer Center Hospital, 5-1-1 Tsukiji Chuo Ku, 104-0045 Tokyo, Japon
- 5.10 Adapté d'après Anon. (1997) A clinical evaluation of the International Lymphoma Study Group classification of non-Hodgkin's lymphoma. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. *Blood*, 89: 3909-3918
- 5.11 G. Young, Australie
- 5.12 & 5.13 G. Klöppel, Institut de Pathologie, Université de Kiel, Michaelistrasse 11, D-24105 Kiel, Allemagne
- 5.14 W. McCarthy, Australie
- 5.15 Données de E. van den Berg, T. Dijkhuizen (1999) Classification of renal cell cancer based on (cyto)genetic analysis. *Contrib Nephrol*, 128: 51-61; A. Bernheim, A. Vagner-Capodano, J. Couturier, et le Groupe français de cytogénétique oncologique (2000) De la cytogénétique à la cytogénomie oncologique. *Médecine/ Sciences*, 16: 528-539
- 5.16 & 5.17 P. Kleihues, CIRC
- 6.1 Table 15-12, p301, S. Rosenberg, Principles of cancer management: surgical oncology, in V.T. DeVita Jr., S. Hellman, S.A. Rosenberg, eds (1997) *Cancer: Principles and Practice of Oncology, 5th edition*, copyright Lippincott, Williams & Wilkins
- 6.2 G.H. Sakorafas (2001) Breast cancer surgery—historical evolution, current status and future perspectives. *Acta Oncol*, 40(1): 5-18
- 6.3 A.J.A. Bremers, E.J.Th. Rutgers, C.J.H. van de Velde (1999) Cancer surgery: the last 25 years. *Cancer Treat Rev*, 25:333-353
- 6.4 - 6.8 K. Sikora, Royaume-Uni
- 6.9 P. Hersey, Australie
- 6.10 Adapté de S.J. Clarke, Drug resistance, in J.F. Bishop, ed (1999) *Cancer Facts. A Concise Oncology Text*, Australia, Harwood Academic Publishers, 67-71
- 6.11 K. Shin, USA
- 6.12 J.A. DeLisa, *Cancer*, Vol. 92, No. 4 Suppl., 2001, pp. 970-974. Copyright (2001) American Cancer Society. Reproduit avec la permission de Wiley-Liss, Inc., une filiale de John Wiley & Sons, Inc.
- 6.13 & 6.14 K. Shin, USA
- 7.1 & 7.2 R. Sankaranarayanan, CIRC

Note:

* GLOBOCAN 2000 J. Ferlay, F.I. Bray, D.M. Parkin, P. Pisani (2001) *Globocan 2000: Cancer Incidence and Mortality Worldwide (IARC CancerBase No. 5)*, Lyon, IARC Press.

† IARC/SEER/Registre du Cancer d'Osaka.

R. Sankaranarayanan, R.J. Black and D.M. Parkin (1998) *Cancer survival in developing countries (IARC Scientific Publications No. 145)*, Lyon, IARC Press;

F. Berrino, R. Capocaccia, J. Esteve, F. Berrino, J. Capocaccia et al. (1999) *Survival of cancer patients in Europe: the EURO CARE-2 study (IARC Publications No. 151)*, Lyon, IARC Press;

L.A.G. Ries, M.P. Eisner, C.L. Kosary, B.F. Hankey, B.A. Miller et al., eds (2001) *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1998*, National Cancer Institute. Bethesda, MD; http://seer.cancer.gov/csr/1973_1999/

Registre du cancer d'Osaka, Japon: données pour 1992 utilisées. http://www.mc.pref.osaka.jp/ocr_e/ocr/

INDEX THEMATIQUE

A

Accélérateur linéaire, 285, 328
Acétaldéhyde, 25, 30, 140
Acide folique, 65, 66, 289
Acide rétinoïque, 154, 251, 253
Acide téréphtalique, 85
Acide urocanique (AUC), 54
Acrylonitrile, 35, 140
Activation d'un agent cancérigène, 89
Activation métabolique, 27, 89
Additifs alimentaires, 65
Adduits à l'ADN, 44, 89, 90
Adduits de pyridyloxobutylaton, 90
Adénome sébacé, 274
Adhésion cellulaire, 111, 122, 193, 230
ADN, *voir* Lésions de l'ADN *et* Réparation de l'ADN
ADN ligase, 93
Affection rénale polykystique, 269
Affection intestinale inflammatoire, 206
Aflatoxines, 35, 37, 43, 44, 46, 89, 90, 92, 94, 103, 206–207
Agents alcoylants, 49, 91, 291, 293
Alcaloïdes de Vinca, 189, 216, 223, 227, 235, 246, 289–294
Alcaloïdes pyrrolizidiniques, 44
Alcool, 26, 29–32, 137, 148, 191, 197, 201, 206, 228, 236, 237, 240, 317, 324, 334
Alcool déshydrogénase, 30
O⁶-Alkylguanine-ADN-alkyltransférase, 95, 293
Alimentation, 62–67, 79, 153, 156, 178, 186, 191, 196, 200, 211, 224, 237, 254, 264, 317, 324, 333
ALK5, 256
Aluminium, production d', 36
Amiante, 26, 34, 36, 38, 39, 137–140, 156, 186, 188, 233, 238, 267
Amines aromatiques, 27, 36, 89, 137, 232–234
Amines hétérocycliques, 43, 46, 254
Amino-4 biphényl, 34, 36, 94
Analgésiques, 49, 85
Analgésiques opiacés, 296, 307, 330
Androgènes, 211
Anémie de Fanconi, 72
Anévrisme aortique, 133
Angiofibrome, 274
Angiogenèse, 98, 125, 155, 193, 203
Angiomyolipome, 274
Angiosarcome, 34, 94, 206
Anthracyclines, 60, 189, 199, 208, 223, 235, 246, 252, 289–294
Antibiotiques, 58, 291
Anti-émétiques, 294, 296
Antigène carcinoembryonnaire (ACE), 189, 193
Antigène leucocytaire humain (HLA), 239
Antigène spécifique de la prostate, 162, 210
Antigènes tumoraux, 297–299
Antimétabolites, 293
Antirétroviral, 49

Anus, *voir* Cancer de l'anus

APC, 72, 73, 100, 114, 123, 155, 166, 198, 201, 203, 208, 230, 274
Apoptose, 54, 59, 77, 80, 84, 99, 101, 115–120, 123, 155, 193, 215, 251, 299
Arrêt du cycle cellulaire, 54, 100
Arrêt du tabac, 25, 28, 75, 130–136, 184, 185, 318, 320
Arsenic et produits dérivés de l'arsenic, 25, 34, 36, 41, 42, 140, 141
L-Asparaginase, 291
Aspergillus, 43
Aspirine, 120, 154, 156, 201
Associations médicamenteuses, 48, 189, 251, 289, 292, 293, 335
Astrocytome, 274
Astrocytome cérébral, 72
Astrocytome diffus de bas grade, 272
Astrocytome pilocyttaire, 272
Astrocytome subépendymal à cellules géantes, 274
Ataxie télangiectasie (ATM), 68, 72, 95, 101, 116, 193, 194, 239, 257
ATB, 257
ATM, *voir* Ataxie télangiectasie
Atmosphère, *voir* Pollution de l'air
Atrophie gastrique, 61
Atteinte minimale résiduelle, 252
Azathioprine, 49, 68

B

BAD, 119
Bassinot rénal, 85
Bax, 54, 101
BCG, 147, 235
BCL-2, 99, 101, 115, 117, 193, 208
BCL-X_L, 119
BCNU, 50
Benz[a]anthracène, 25, 35
Benzène, 27, 34, 36, 40, 45, 249
Benzidine, 34, 35, 36, 233
Benzo[a]pyrène, 25, 35, 90, 94, 140, 186
Benzo[b]fluoranthène, 25
Benzotrchlorure, 35
Béryllium, 34
Bidi, 22, 23, 237
Biopuces, 245
Biphényles polychlorés, 35, 42, 46, 142, 233, 254
Bis(chloroéthyl)nitroso-urée (BCNU), 50
N,N-Bis(chloro-2 éthyl) naphtylamine-2 (chlornaphazine), 49
Bis(chlorométhyl) éther, 34, 140
Bisulphan, 49
Bléomycine, 49, 216, 227, 246, 294
Boissons chaudes, 228
Bombe atomique, 52, 186, 249
Bouche, *voir* Cancer buccal
Brachythérapie, 221, 288
Brais de houille, 34,
BRCA, 73–75, 100, 108, 116, 192, 193, 208, 222, 225, 256, 257, 279, 334

BRMS 1, 122

Bronchopneumathie obstructive chronique, 133

Bupropion, 28, 136

Butadiène-1,3, 35, 138

Butanediol-1,4 diméthanésulfonate, 49

C

E-Cadhérine (CAD1), 113, 122, 201, 203, 208, 222, 230

Cadmium, 25, 34

Cadre-Convention pour la Lutte Anti-Tabac, 318

Cancer bronchique non à petites cellules, 189, 289

Cancer buccal, 15, 22, 25, 27, 29, 30, 62, 85, 133, 156, 174-176, 236-240, 319

Cancer colorectal héréditaire sans polypose (HNPCC), 93, 95, 199, 200, 203, 222, 256, 257, 279

Cancer colorectal, 63-66, 72, 73, 85-87, 94, 95, 100, 106, 113, 120, 122, 123, 127, 153, 155, 165-168, 199, 200-204, 208, 274, 279, 289, 292

Cancer cutané non mélanome, 54

Cancer dans les polypes hyperplasiques adénomateux mixtes (MHAP), 86

Cancer de la peau, 34-37, 39, 41, 49-54, 68, 69, 72, 93-94, 103, 113, 143-145, 156, 259-262, 274

Cancer de la prostate, 13, 35, 62, 73, 78, 85, 106, 113, 122, 123, 156, 162, 210-214, 224, 285, 289, 292, 295, 300, 336

Cancer de la thyroïde, 51-53, 72, 263-266, 274, 279, 292

Cancer de la vessie, 15, 25, 26, 33-37, 42, 49, 57, 59, 65, 68, 75, 85, 94, 113, 133, 137, 232-235, 292, 318

Cancer de l'anus, 68

Cancer de l'endomètre, 48, 49, 62, 66, 73, 77, 85, 221-223, 300

Cancer de l'estomac, 25, 36, 42, 57, 58, 61, 63-65, 85, 94, 113, 122, 133, 177-180, 196-199, 243, 280, 289, 292

Cancer de l'intestin, *voir* Cancer colorectal

Cancer de l'œsophage, 15, 22, 25, 26, 29, 30, 35, 36, 44, 62, 65, 66, 103, 113, 133, 227-231, 285

Cancer de l'ovaire, 62, 71, 73, 74, 77, 78, 81, 85, 122, 193, 223-225, 274, 279, 282, 289, 292, 295

Cancer du cerveau, *voir* Tumeurs du système nerveux

Cancer du col de l'utérus, 15, 25, 49, 57-61, 68, 88, 102, 150-152, 169-172, 218-221, 288, 292, 315, 317, 325, 327, 329

Cancer du foie, 12, 15, 34, 35, 37, 43-46, 49, 50, 53, 56-58, 61, 73, 85, 94, 103, 113, 122, 133, 140, 14-, 205-208, 279, 292

Cancer du larynx, 24, 27, 31, 133, 236-240, 285

Cancer du pancréas, 13, 22, 25, 26, 46, 72, 73, 122, 133, 254-258, 279, 289, 292

Cancer du pharynx, 25, 29, 30, 34, 57, 62, 65, 133, 156, 236-238

Cancer du poumon à petite cellule, 187, 189, 289

Cancer du poumon, 12, 22, 26, 34-42, 53, 65, 80, 85, 92, 94, 103, 113, 122, 130, 131, 133, 135, 140, 141, 156, 184-189, 285, 292, 295, 316

Cancer du rein, 22, 25, 26, 36, 49, 72, 85, 113, 133, 140, 267-270, 274, 292, 330

Cancer du rhino-pharynx, 35, 57, 63, 236

Cancer du sein, 13, 25, 29-31, 46, 48, 49, 64, 72-75, 77-80, 85, 98, 103, 106, 113, 122, 154, 158, 190-195, 226, 257, 274, 279, 289, 289, 292, 300, 318, 334

Cancer du testicule, 60, 85, 214-216, 279, 289, 330

Cancer du vagin, 48, 49

Cancer gastrique, *voir* Cancer de l'estomac

Cancer médullaire de la thyroïde, 279

Cancérogène chimique, 22, 27, 43, 46, 69, 84, 89

Cancérogène ultime, 89

Cancérogènes professionnels, 33, 137

Cancérogenèse multi-étapes, 27, 84-88

Cancérologie et formation médicale, 287

Cancers de la tête et du cou, 25, 27, 29, 236-240, 292

Cancers de l'enfant, 55, 248, 251, 271, 272, 289

Cancers d'intervalle, 160

Cancers secondaires, 48

Canthaxanthine, 154

Carcinome basocellulaire, 72

Carcinome canalaire *in situ*, 192

Carcinome colorectal associé à une rectocolite hémorragique, 86

Carcinome corticosurrénal, 72, 274

Carcinome de type transitionnel des voies urinaires, 48, 232

Carcinome du rein à cellule claire, 269

Carcinome épidermoïde, 72, 154, 169, 171, 184, 187, 218, 219, 227, 234, 236, *voir aussi* Carcinome spinocellulaire cutané

Carcinome hépatocellulaire, *voir* Cancer du foie

Carcinome lobulaire *in situ*, 193

Carcinome papillaire de la thyroïde, 264

Carcinome spinocellulaire cutané, 54, 68, 143, 145

Carcinome vaginal à cellule claire, 48

Cardiopathie ischémique, 133

β-Carotène, 154

Caroténoïdes, 65, 153, 154, 197, 233

Caspases, 193

α-Caténine, 113

β-Caténine, 113, 203, 208, 272

γ-Caténine, 113

Cavité nasale, *voir* Tumeur de la cavité nasale

CCND1, 106

CCNU, 50

CD44, 198, 201, 222

CD95, *voir* Fas

CDC25A, 106

CDC25B, 106

CDK (kinase cycline-dépendante), 107

CDK2, 108

CDK4, 73, 106, 108

CDK6, 106, 108

CDKI (inhibiteur de la kinase cycline-dépendante), 107

CDKN2, 103, 109, 206, 261

CDKN2A (p16INK4A), 106, 188, 208, 230

Cellules souches, 245, 246, 251, 296

Cellules T, 59, 151, 248, 296, 297

Cellules tueuses naturelles, 296, 298

Centre international de Recherche sur le Cancer (CIRC), 33, 326

Centres de prise en charge globale du cancer, 330

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 318, 320

c-erbB2 (neu), 193, 198, 208, 230

Cerveau, *voir* Tumeurs du système nerveux

Champs électromagnétiques, 51, 53, 54, 249

Chimiothérapie, 289, 291, 329, 335

Chirurgie oncologique, 278-283, 328

Chk1, 116

Chk2, 116
 Chlorambucil, 49, 294
 Chloramphénicol, 50
 Chloration, 39, 41
 Chloro-2 éthyl-1 (methyl-4 cyclohexyl)-3 nitroso-urée (methyl CCNU), 49
 Chloro-2 éthyl-1 cyclohexyl-3 nitroso-urée (CCNU), 50
 Chlorofluorocarbones, 39, 41
 Chloroforme, 140
 Chlorométhyl méthyl éther, 34
 4-Chloro-*ortho*-toluidine, 35
 Chlorure de benzal, 35
 Chlorure de benzoyle, 35
 Chlorure de diméthylcarbamoyle, 35
 Chlorure de vinyle, 34, 35, 94, 138, 140, 206
 Cholangiocarcinome intrahépatique, 208
 Cholangiocarcinome, 57, 206, 208
 Choriocarcinome, 289, 292
 Chromium hexavalent, 34, 37, 140
 Chromoendoscopie au bleu de méthylène, 177
 Chromosome Philadelphie, 251
 Chrysène, 25
 Ciclosporine, 49, 68
 Cigarettes, 22, *voir aussi* Tabac
 CIRC, 33, 326
 Cirrhose, 31, 146–148, 205, 206, 279, 281
 Cisplatine, *voir* Médicaments à base de platine
 Classification des tumeurs, 126, 195
Clonorchis sinensis, 57, 206
 CMM2, 257
 Cobalt, source de, 285, 319, 328
 Colectomie, 279
 Côlon, *voir* Cancer colorectal
 Colonoscopie, 167
 Communication cellule-à-cellule, 111–114
 Complexe majeur d'histocompatibilité (CMH), 151, 297, 298
 Comportement, 53, 143–144, 148, 169, 219, 224, 318, 320
 Composés N-nitrosés, 27, 47, 61, 64, 272
 Connexines, 113
 Contaminants alimentaires, 43–47, 64, 65, 206, 228
 Contraceptifs oraux, 49, 77, 81, 85, 206, 219, 222
 COX-1, 154, 155
 COX-2, 154, 155
 Créosotes, 35
 Crotonaldéhyde, 25
 Cryptorchidisme, 279
 Cuisine, 43, 46
 Cycle cellulaire, 97, 101, 103, 105–110, 117
 Cycline A, 208
 Cycline B, 107, 108
 Cycline D, 103, 106, 208, 215, 222, 229, 234
 Cycline E, 107, 198
 Cyclophosphamide, 49, 68, 69, 189, 223, 227, 233, 241, 249, 290, 294, 297
 CYP2E1, *voir* Cytochrome P450
 Cytarabine, 251, 290, 291, 294
 Cytochrome P450, 30, 44, 90
 Cytokines, 54, 193

D

Daunorubicine, *voir* Anthracyclines
 DCC, 85, 198, 201, 222, 273
 DcR3, 295
 DDT, 45
 Dégénérescence du myocarde, 133
 Dépistage du cancer buccal, 328
 Dépistage du cancer colorectal, 165–168, 201
 Dépistage du cancer de la prostate, 162–164
 Dépistage du cancer du col de l'utérus, 169–173, 315, 317, 325, 327, 329
 Dépistage du cancer du sein, 158–161, 192
 Dérivés de la moutarde, 49, 293
 Diabète, 257
 Dibenz[*a,h*]anthracène, 25, 35
 Dibenz[*a,l*]pyrène, 25
 Dichlorobenzène, 85
 Dichloroéthane-1,2, 140
 Diéthyl sulfate, 35
 Diéthylstilbestrol, 48, 49, 214
 Dimère de pyrimidine, 91
 Diméthyl sulfate, 35
 Diméthylphosphate, 141
 Dioxines, *voir* TCDD
 Dioxyde d'azote (NO₂), 140
 Dioxyde de soufre (SO₂), 40, 140
 Division cellulaire, 83, 85, 97, 106, 107, 109, 289, 290
 Docétaxel, *voir* Taxanes
 Douves du foie, 58, 206
 Doxorubicine, *voir* Anthracyclines
 DPC4, 122, 256
 DR5, 101

E

Ecrans solaires, 143–145, 154
 Effet collatéral, 112–113
 EGF, 193
 EGFR, 125, 193, 229, 230, 272
 Endomètre, *voir* Cancer de l'endomètre
 Endoscopie, 166, 197, 202, 231, 232, 280
 Ependymome, 272, 274
 Ependymomes spinaux, 274
 Epichlorohydrine, 35
 Épidémiologie moléculaire, 45
 Epstein-Barr, *voir* Virus d'Epstein-Barr
ERBB2, 98, 122, 188, 225, 234, 256, 300
 Erreur de réplication, 86
 Erythroplasie, 175
 Espèces oxygénées réactives, 87
 Essai TUNEL, 118
 Essais cliniques, 125, 135, 148
 Estomac, *voir* Cancer de l'estomac
 Ethique, 74, 224, 278, 309, 334, 334
 Etoposide, 48-50, 189, 216, 227, 246, 249, 290, 291, 294
 Evasion immunitaire, 295
 Exposition médicale, 51
 Exposition professionnelle, 33, 51, 53, 54, 137

F

FAC, 72
Facteur de croissance de l'épiderme (EGF), 193
Facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF), 119, 273
Facteur de croissance du fibroblaste (FGF), 119
Facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF), 125, 193, 234, 298
Facteur de croissance hématopoïétique, 189, 297
Facteur de transcription E2F, 106, 108
Facteurs de croissance insulino-mimétiques (IGF-I, IGF-II), 80, 101, 193, 265
Facteurs de croissance, 60, 80, 98, 111, 117, 119, 125, 126, 193, 257
Facteurs de croissance transformants, *voir* TGF- α , TGF- β
Facteurs pronostiques, 126, 127, 292
Famille du gène SMAD, 208
FAMMM, 256, 257, 260
FAP, *voir* Polypose adénomateuse familiale
Fas, 54, 117, 118, 230, 295
FHIT, 188, 229, 230
Fibre alimentaire, 64, 120, 155, 201, 254
Fibrome, 274
Fibrome sous-unguéal, 274
Fibrome ovarien, 274
5-Fluorouracile (5-FU), 199, 203, 208, 258, 270, 290, 293, 294
FOBT, *voir* Test de recherche de sang dans les selles
Foie, *voir* Cancer du foie
Formaldéhyde, 25, 35
Fougère, 44
Frottis de Papanicolaou, 88, 169, 219
Fruits, 31, 62-63, 153, 157, 177, 178, 186, 191, 196, 200, 228, 237, 317
Fumée de tabac, 22, 39, 92, 94, 232
Fumée de tabac dans l'environnement, 22, 23, 25, 28, 35, 41, 130, 136, 141, 185, 320
Fusarium, 44, 228

G

Gangliocytome dysplasique du cerveau (Lhermitte-Duclos), 274
Gastrite, 58, 61, 63, 177, 178, 196, 197
Gastrite atrophique, 197
Gastrite chronique active, 61
Gaz d'échappement des moteurs diesel, 35, 37, 140
Gaz moutarde (moutarde soufrée), 34
Gènes suppresseurs de tumeur, 71, 73, 84, 86, 91, 97, 99-104, 111, 123, *voir aussi* p53
Génotoxique, 46, 84, 89, 101
Glioblastome, 272-275, 285, 289, 304
Glioblastome primaire (*de novo*), 273
Glioblastome secondaire, 273
Gliome, 122, 274
Gliome du nerf optique, 272, 274
Gliomes optiques, 72
Glutathion transférase, 44
Glycoprotéine P, *voir* MDR1
Gonadotrophines, 85
Goudrons de houille, 34, 37
Greffe d'organe, 68, 208, 281

H

Hamartome, 274
Helicobacter pylori (*H. pylori*), 12, 57-61, 63, 177, 178, 196-198, 243, 246, 335
Hémangioblastome, 274
Hémangioblastome rétinien, 274
Hémangiosarcome, 140
Hématurie, 141
Hémochromatose, 206
Hémodialyse rénale, 268
Héparanase, 125
Hépatite, 12, 35, 37, 43-44, 56, 57, 59, 103, 146-149, 205, 206, 208, 317, 326, 335
Hépatolithiase, 87
HER2 (neu), 256
Herceptine, 300
Herpèsvirus humain-8 (HVH-8), 57-59, 68
HHR23B, 92
Histone H3, 193
hMLH1, 73, 94, 201, 222, 256, 257, 274,
hMSH2, 73, 94, 201
hMSH6, 73, 94
HNPC, *voir* Cancer colorectal héréditaire sans polypose
Hormone de lutéinisation, 79,81, 295, 300
Hormone mélanotrope α , 298
Hormones stéroïdiennes, 50, 193
Hormonothérapie substitutive, 78
hPMS2, 94, 201
H-RAS, 54, 234
HVH-8, *voir* Herpèsvirus humain-8
Hydrocarbures aromatiques polycycliques, 25, 27, 33, 38, 46, 64, 89, 91, 140, 141, 233
Hydroxyanisole butylé, 85
Hydroxy-urée, 291
Hyperméthylation du promoteur, 104, 106, 188, 256
Hypométhylation de l'ADN, 85, 201
Hypoxie, 99, 121

I

IARC Handbooks of Cancer Prevention, 154
IGF-I, IGF-II, *voir* Facteurs de croissance insulino-mimétiques
IL-10, 298
Immunodéficience, 68, *voir aussi* Virus de l'immunodéficience humaine
Immunodépression, 54, 61, 68-70, 242
Immunothérapie, 296
Implants chirurgicaux, 49
Indométhacine, 154
Industrie du caoutchouc, 34, 35, 36
Industrie pharmaceutique, 295
Infection, 12, 56-61, 68, 70, 146-152, 169, 177, 197, 205, 218, 233, 239, 243, 249, 333
Inhibiteurs des métalloprotéinases matricielles, 125
Initiative "Pour un monde sans tabac", 318
Instabilité des microsattellites, 199, 222
Instabilité génétique, 97, 108, 198
Instabilité génomique, 58, 95, 108, 293
Intégrines, 113, 123, 295
Interactions gènes-environnement, 75, 91, 234

Interleukine-10 (IL-10), 298
Intestin, *voir* Cancer colorectal
Invasion, 97
Iode, ingestion d', 264
Isochromosome 17, 272

J

Jonctions gap, 109

K

KDR, 125
Kinase régulée par un signal extracellulaire (ERK), 119
Kinases cycline-dépendantes, 106
KIP1, 106
KISS-1, 122
Knudson, hypothèse de, 71, 73, 99
K-RAS, 54, 85, 188, 198, 208, 222, 256
K-sam, 198
Kystes des maxillaires, 274

L

Laparoscopie, 280
Larynx, *voir* Cancer du larynx
Légumes, 31, 47, 62, 153, 156, 177, 186, 191, 196, 201, 228, 237, 264, 317
Lentignes axillaires, 274
Lésions de l'ADN, 44, 53, 59, 71, 73, 89, 91, 93, 101, 108, 116, 117, 284, 286
Lésions précancéreuses, 84, 165, 172, 174, 177, 188, 201, 219, 228, 238
Leucémie, 25, 34-36, 42, 46, 49-54, 57, 72, 80, 133, 242, 244, 245, 248-253, 274, 289, 292, 330
Leucémie lymphoblastique aiguë, 248-253, 272, 287
Leucémie lymphocytaire chronique, 244, 249-251
Leucémie myéloïde aiguë, 69, 248-251, 253
Leucémie myéloïde chronique, 248, 249-251
Leucémie promyélocytaire aiguë, 97, 251, 253
Leucoplasie, 156, 174, 238
Ligand Fas (Fas-L), 54, 295, 298
LKB1, 72, 256, 257
Lumière du soleil, 51, 92, 137, 143, 259
Lutte anti-tabac, 130-136, 316-320, 324, 337
Lycopène, 211
Lymphangioliomyomatose, 274
Lymphocytes T cytotoxiques, 296
Lymphome, 35, 46, 49, 57-60, 68-70, 72, 116, 178, 196, 214, 233, 242-246, 250, 265, 280, 289, 292, 330
Lymphome à cellule du manteau, 244
Lymphome anaplasique à grandes cellules, 244
Lymphome B diffus, 69, 244, 245
Lymphome de Burkitt, 68, 242-245, 289
Lymphome folliculaire, 244
Lymphome ganglionnaire de la zone marginale, 244
Lymphome lymphoplasmocytaire, 244
Lymphome MALT, 244
Lymphome médiastinal à grandes cellules B, 244
Lymphome non Hodgkinien, 60, 68, 70, 243, 245
Lymphomes à cellule T mature, 244

M

M6P/IGF2R, 208
Maladie autoimmune, 68
Maladie cardiopulmonaire, 133
Maladie cérébrovasculaire, 133
Maladie de Hodgkin, 68, 242, 243, 246, 285, 289, *voir aussi* Lymphome
Maladie de Lhermitte-Duclos, 274
Maladie de von Hippel-Lindau, 72, 268, 269, 271, 274
Maladie vasculaire périphérique, 133
Mammographie, 158-161, 191, 318
Mastectomie, 279
Matrice extra-cellulaire, 125
MDM2, 102, 116, 273
MDR1, 223, 270, 293
Médecine complémentaire et alternative, 308
Médicaments à base de platine, 49, 91, 189, 199, 208, 210, 216, 223, 227, 270, 290, 293, 294
Médicaments chimiothérapeutiques, 48, 291
Médicaments essentiels, liste des, 294
Médulloblastome, 272, 274
Mélamine, 85
Mélanome, 15, 53, 72, 73, 94, 113, 122, 124, 143-145, 154, 256, 257, 259-262, 292, 299
Mélanome atypique héréditaire, *voir* FAMMM
Melphalan, 49
MEN1, 72, 279
MEN2, 279
Méningioangiomasose, 274
Méningiome, 72, 274
6-Mercaptopurine, 291, 294
Mésothéliome, 27, 33, 36, 39, 137, 139, 141, 186, 286
MET, 198, 208, 265, 269
Métalloprotéinases matricielles, 124
Métaplasie intestinale de l'estomac, 61, 197
Métastase, 80, 84, 85, 98, 121-127, 185, 202, 208, 240, 262, 263, 271, 285, 289
Métastases osseuses, 285
Métaux, 27, 37, 40, 43
Méthotrexate, 69, 223, 235, 252, 290, 291, 293, 294
Méthoxy-5 psoralène, 50
Méthoxy-8 psoralène, 49
Méthyl méthanesulfonate, 35
Méthyl-CCNU, 49
Méthylène-4,4_ bis(chloro-2 aniline) (MOCA), 35, 36, 141
7-Méthylguanine, 90
O⁶-Méthylguanine, 90, 95
O⁶-Méthylthymine, 90
MHAP/adénome festonné, 86
Micronutriments, 65, 153, 211
Microondes, 52
Microsatellites, 93
Migration (cellulaire), 123
Migration (population), 196
Mines, 36, 38, 39, 186, 254
Mitomycine C, 91
MKK4/SEK1, 122, 256
MMAC1, 122, 274
MMP, 122, 125

MOCA, *voir* Méthylène-4,4' bis(chloro-2 aniline)
Mode de vie occidental, 77, 80, 190, 317
Modèles de souris transgéniques, 116, 299
Monographies du CIRC, 33
Monoxyde d'azote, 94, 118, 197
Monoxyde de carbone (CO), 140
MOPP et autres chimiothérapies associées, 49
Mort cellulaire programmée, *voir* Apoptose
Motilité cellulaire, 193
Moutarde azotée, 50
MPNST, 274
Mutation p53, 44, 94, 106, 190, 273, 326
Mutation somatique, 71
Mutations germinales, 71
MYC, 44, 98, 116, 193, 220, 225, 229, 245, 261
Mycotoxines, 43, 103, *voir aussi* Aflatoxines
Myélome, 289
Myléran, 49

N

Naevomatose basocellulaire (Syndrome de Gorlin), 274
Naevus, 259, 260
Naphtylamine-2, 34, 36, 233
Nécrose, 115
Néoplasie intraépithéliale du pancréas, 256
Néoplasie intraépithéliale prostatique (PIN), 212
Néoplasies endocriniennes multiples, 72, 74, 265, 279
Neuroblastome, 272
Neurofibromatose, 72, 274
Neurofibromes, 72, 274
Neurome acoustique bilatéral, 272
Neutropénie, 296
NF1, 72, 272, 274
NF2, 72, 274
Nickel, composés du, 25, 34, 140
Nicotine, 27, 185, *voir aussi* Traitement de substitution de la nicotine
Nitrilotriacétate, 85
N-Nitropyrrolidine, 25
Nitrosamines, 25, 63, 206
Nitrosamines spécifiques au tabac, 25
N'-Nitrosoanabasine (NAB), 25
N-Nitrosodiéthylamine, 25
N-Nitrosodiméthylamine, 25
4-(Nitrosométhylamino)-4 (pyridyl-3) butanol-1 (NNAL), 25
Nitrosométhylamino-4 (pyridyl-3)-1 butanone-1 (NNK), 25
N'-Nitrososornicotine (NNN), 25
Nitrosurées, 293
nm23, 122
Noix de bétel, 22, 228, 237
N-RAS, 54

O

Obésité, 66, 67, 77, 80, 191, 261, 267, 317
Ochratoxine, 44
Œsophage de Barrett, 230
Œsophage, *voir* Cancer de l'œsophage

Œstrogènes, 49, 78, 85, 211
Oligodendrogliome, 272
Ombre, 144
Oncogène, 59, 73, 86, 91, 97-99, 111, 116, 220
Oncologie médicale, 48, 289-300, 329
Opisthorchis viverrini, 57, 61, 206
Orchidopexie, 279
Ostéosarcome, 72, 102, 113, 292
Ovaire, *voir* Cancer de l'ovaire
Ovariectomie, 279
Oxyde d'azote, 40
Oxyde d'éthylène, 34
Ozone, 40, 41, 142

P

p14^{ARF}, 102, 104, 109
p15^{INK4B}, 201
p16^{INK4A}, 73, 75, 102, 106-109, 188, 201, 222, 229, 230, 256, 257, 261, 272, 273
p19ARF, 106
p21, 54, 101, 108, 109, 116
p27, 106
p53, 22, 28, 44, 54, 59, 72, 74, 85, 91, 99-106, 108, 116, 117, 122, 166, 188, 193, 198, 201, 203, 206, 208, 212, 213, 215, 220, 222, 229, 230, 234, 254, 256, 261, 269, 271, 274
Paclitaxel, *voir* Taxanes
Paludisme, 68
Pancréas, *voir* Cancer du pancréas
Pancréatite héréditaire, 257
Particules fines, 39, 140
Patched, 54
PAX8, 265
PCR, 252
Peau, *voir* Cancer de la peau
Peau de chagrin, 274
Penicillium, 44
Pepsinogène sérique, 179
Perchloroéthylène, 85
Période de latence, 84, 153
Péritoine, 34, 126
Pesticides, 34, 35, 42, 43, 45-46, 140, 142, 191, 243
Pétrole, 36, 41
Pharynx, *voir* Cancer du pharynx
Phénacétine, 48, 49, 233
Phéochromocytome, 72, 274
Phosphoinositide-3-kinase (PI3K), 119
Phyto-œstrogènes, 79, 212
Piroxicam, 154
Plèvre, 34, 37
Plurikératose palmo-plantaire, 274
PMS1, 73
PMS2, 73
Points de contrôle du cycle cellulaire, 107
Points polymorphes (SNP), 336
Pollution de l'air, 39, 141, 186
Pollution de l'eau, 41, 141, 142
Pollution du sol, 41
Pollution environnementale, 39-42, 137

Poly(ADP-ribose)polymérase (PARP), 93
 Polymorphismes, 31, 67, 81, 90, 113, 188, 211, 239, 336
 Polynucléotide kinase (PNK), 93
 Polype de Peutz-Jeghers, 86
 Polype juvénile, 86
 Polypes adénomateux de l'intestin grêle, 274
 Polypose adénomateuse familiale, 72, 100, 155, 166, 203, 256, 279
 Poumon, *voir* Cancer du poumon
 Poussière de bois, 34, 37, 236, 244
 pRb, 106, 108
 Prédisposition familiale, 85
 Prédisposition génétique, 71–75
 Prednisolone, 294, 296
 Priser, 22, 237
 Procarbazine, 48, 50, 246, 290, 291, 294
 Progestérone, 80, 85, 193
 Programmes nationaux de lutte contre le cancer, 315, 323
 Projet du Génome Humain, 102, 296, 336
 Prostaglandines, 153, 154, 298
 Prostate, *voir* Cancer de la prostate
 Protéases, 230
 Protéine E6, 100, 151
 Protéine E7, 100, 151
 Protéine kinase kinase activée par un mitogène (MEK), 119
 Protéine kinases, 119
 Protéine liée au récepteur du facteur de croissance (GRB), 119
 Protéine VHB-X, 44
 Protéines de choc thermique, 193
 Protéolyse, 193
 Proto-oncogène, 84
PTCH, 72, 272, 274
PTEN, 72, 122, 212, 222, 265, 272, 274
 Publicité pour le tabac, 133

R

Rab11, 230
 Radicaux oxygénés, 91
 Radiophotographie, 178, 197
 Radiothérapie, 189, 284, 328
 Radon, 36, 37, 52, 53, 186
RAS, 91, 98, 103, 116, 119, 239, 265
 Rayonnement ionisant, 51–53, 68, 93, 194, 249
 Rayonnements, 51–55, 143, 191, 259
 Rayons gamma, 52, 53
 Rayons solaires, 37
 Rayons ultraviolets, 35, 37, 39, 49, 51–55, 70, 93, 94, 99, 103, 117, 142, 143–145, 261
 Rayons X, 51, 52
RB1, 44, 72, 99, 100, 105, 106, 116, 212, 234, 273
 Réaction en chaîne catalysée par la polymérase (PCR), 252
 Récepteur androgène, 79, 81, 211
 Récepteur du facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGFR), 125, 273
 Récepteurs de la progestérone, 300
 Récepteurs œstrogéniques, 48, 79, 155, 193, 300
 Recombinaison, 71, 93, 147
 Rectocolite hémorragique, 279
 Rééducation, 301–305

Région de "point de rupture" ("Breakpoint cluster"), 250
 Région hypersensible aux mutations (mutations "point chaud"), 94
 Registres du cancer, 14, 321, 323, 326
 Rein, *voir* Cancer du rein
 Réparation de l'ADN, 54, 71, 86, 89, 92–95, 97, 101, 103, 108, 188, 203, 239, 284, 293
 Réparation des mésappariements de l'ADN, 86, 94, 95, 256
 Réparation des mésappariements, 86, 91, 94
 Réparation par excision de base, 91, 93
 Réparation par excision, 91–95
 Réparation par recombinaison, 91
 Réponse dose-dépendante, 24, 68, 130, 284
 Résistance médicamenteuse, 223, 253, 262, 270, 289, 290, 293
RET, 72, 265
 Rétinoblastome, 71, 72, 99, 105, 106, 271
 Rétinoïdes, 154, 155
 Rhabdomyome cardiaque, 274
 Rhino-pharynx, *voir* Cancer du rhino-pharynx
RHO, 124

S

Saccharine, 65, 85
 Salicine, 155
 Sarcome, 72, 274, 289, 292
 Sarcome de Kaposi, 49, 57, 58, 60, 68
 Sarcome d'Ewing, 292
Schistosoma haematobium, 57–59, 233, 234
 Schwannome, 274
 Sclérose tubéreuse, 274
 Sein, *voir* Cancer du sein
 Sel, 63, 64, 178, 196, 237
 Sélénium, 156, 211
 Séminome, 214, 216
 Sénescence, 88
Shh, 54
 SIDA, *voir* Virus de l'immunodéficience humaine
 Sigmoidoscopie, 166
 Silice cristalline, 33, 34, 38, 140
 Silice, 34
 Site abasique, 91, 93
SMAD2, 201
SMAD4, 201
 Soins palliatifs, 307–310, 319, 335
 Squalamine (inhibiteur du NHE-3), 125
 Stéroïdes anabolisants, 206
 Stéroïdes androgènes (anabolisants), 50, 85
 STI-571, 253, 293
STK11, 256, 257
 Stratégie globale de lutte contre le cancer, 338
 Suies, 34
 Sulindac, 154
 Surcharge pondérale (surpoids), *voir* Obésité
 Syndrome de Bloom, 72
 Syndrome de Cowden, 72, 201, 274
 Syndrome de Gorlin, 72, 274
 Syndrome de Li-Fraumeni, 72, 73, 100, 193, 222, 256, 274
 Syndrome de Peutz-Jeghers, 72, 201, 257
 Syndrome de polypose juvénile, 201

Syndrome de Turcot, 203, 274
Syndrome du naevus dysplasique, 260
Syndrome héréditaire du naevus dysplasique atypique (syndrome de Mole), 260
Syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X, 72
Système nerveux, *voir* Tumeurs du système nerveux

T

Tabac, 12, 22–28, 30, 41, 85, 103, 130–136, 184–185, 227, 232, 237, 254, 267, 314, 317–320, 324, 333, 334, *voir aussi* Fumée de tabac
Tabac à chiquer, 22, 237
Tabac sans fumée, 23, 26, 27, 237
Tabagisme passif, *voir* Fumée de tabac dans l'environnement
Tâches café-au-lait, 274
Talc contenant des fibres d'amiante, 34
Tamoxifène, 48, 49, 153, 155, 159, 195, 222, 290, 294, 300
Taxanes, 189, 290, 291, 293, 294
TCDD, 34, 42, 46, 70
Tchernobyl, accident de, 51, 263, 264
TDM spirale, 187
Télé médecine, 282
Téléphones mobiles, 54
Télomérase, 109, 208
Télomère, 109
Téniposide, 50
Test de recherche de sang dans les selles, 165, 167, 202
Testicule, *voir* Cancer du testicule
Testostérone, 85
Tétrachloro-1,1,2,2 éthane, 140
Tétrachloro-2,3,7,8 dibenzo-para-dioxine, *voir* TCDD
Tétrachloroéthylène, 35
TGF- β , 127, 193
TGF- α , 193, 265, 298
TGF β 2, 256
Thérapie génique, 113, 296, 297
Thérapie HAART, 60, 70
Thérapie hormonale, 48, 227, 300
Thérapie œstrogénique, 49
Thioguanine, 291
Thiotépa, 49
Thymidine kinase, 113
Thyroïde, *voir* Cancer de la thyroïde
Thyroïdectomie, 279
TNM, stadification, 126, 193
Toluène, 40
Toluènes chlorés, 35
Topoisomérase, 193, 291, 293
Toucher rectal, 163
TRAIL, 298
Traitement de substitution de la nicotine, 28, 134, 135
Transitions CC>TT, 94
Transitions G>A, 94
Transversions G>T, 94
Tréosulfan, 49
Trichilemmome, 274
Trichloroéthylène, 35, 140, 267
Triméthylpentane, 85
Trypsinogène cationique, 257

TSC1, 274
TSC2, 274
Tuberculose pulmonaire, 133
Tumeur de la cavité nasale, 34, 36, 140
Tumeur pituitaire, 85, 285
Tumeur de Wilms, 72, 100, 267, 269, 292
Tumeurs des muscles lisses, 68
Tumeurs du mésenchyme, 68
Tumeurs du système nerveux, 72, 94, 271–275, 292
Tumeurs germinales, 215, 216, 225, 271, 289
Tumeurs spinales, 272
Tyrosinémie, 206

U

UICC, 316
Ulcère gastro-duodénal, 133
UPA, 230
Uracile, 85
Utérus, *voir* Cancer de l'endomètre

V

Vaccins contre le cancer, 299, 300, 326
Vaccination contre le virus du papillome humain, 68, 150–152
Vaccination contre l'hépatite, 56, 146–149, 317, 325, 335
Vagin, *voir* Cancer du vagin
Vapeurs d'huile de cuisson, 41
Vasectomie, 211
VEB, *voir* Virus d'Epstein-Barr
VEGF, *voir* Facteur de croissance endothélial vasculaire
Vessie, *voir* Cancer de la vessie
VHL, 72, 269, 274
Viande, 43, 46, 63, 65, 191, 201, 228, 254
Vieillesse de la population, 332
VIH, *voir* Virus de l'immunodéficience humaine
Vinblastine, *voir* Alcaloïdes de Vinca
Vincristine, *voir* Alcaloïdes de Vinca
Virus de l'hépatite B (VHB), *voir* Hépatite
Virus de l'hépatite C (VHC), *voir* Hépatite
Virus de l'immunodéficience humaine (VIH), 57, 60, 68, 70, 219, 220, 243
Virus d'Epstein-Barr, 56, 57, 59, 68–70, 238, 239, 242, 243
Virus du papillome humain, 12, 56–60, 68, 150–152, 169, 172, 218–220, 237
Virus T-lymphotrope humain, 57, 59, 243
Vitamine A, 154, 211
Vitamine D, 211
Vitamine E, 211
Vitaxin, 125
Voies biliaires, 35, 49
VPH, *voir* Virus du papillome humain
VTLH-1, 57, 59, 243

X

Xeroderma pigmentosum, 72, 93, 101, 239
XLP, 72
XPB, 92
XPC, 92
XPG, 92