

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

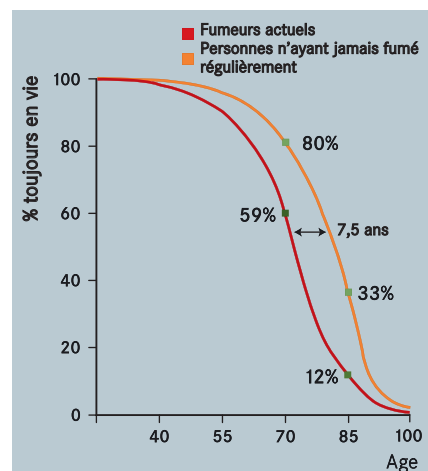


Fig. 4.1 Le tabagisme réduit fortement la survie globale. Etude des médecins anglais. Estimations basées sur les taux de mortalité par âge, pour les 40 années de l'étude. [2]

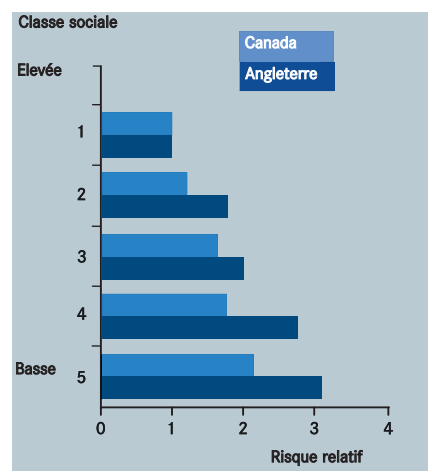


Fig. 4.2 Mortalité par cancer du poumon chez les hommes au Canada et en Angleterre, à la fin des années 80, selon la classe sociale.

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

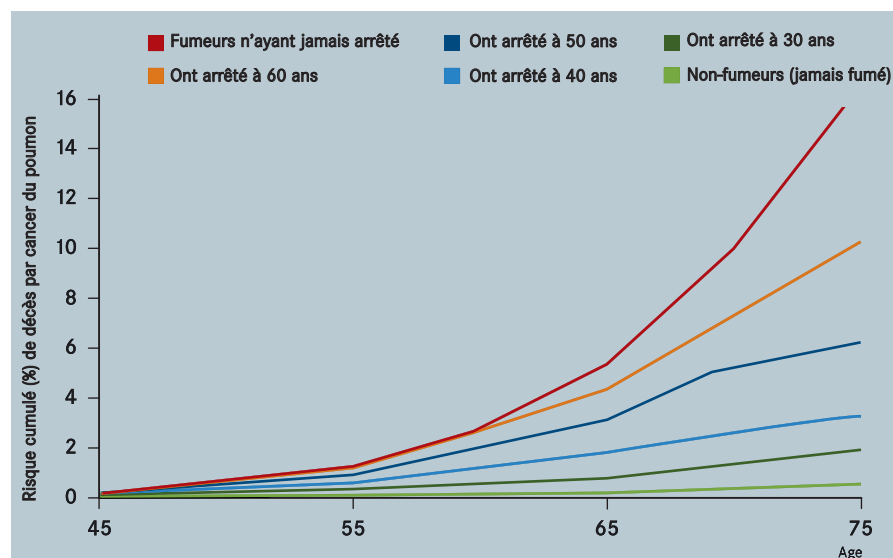


Fig. 4.3 L'arrêt du tabac réduit fortement le risque de décès par cancer du poumon et s'avère également bénéfique à 60 ans (hommes au Royaume-Uni) D'après : R. Peto et al. (2000) *BMJ* 321: 323-329.

Maladies associées à la consommation de tabac

Maladies néoplasiques	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Cardiopathie ischémique Maladie cardio-pulmonaire Dégénérescence du myocarde Anévrisme aortique Maladie vasculaire périphérique Maladie vasculaire cérébrale
Maladies respiratoires	<ul style="list-style-type: none"> Broncho-pneumopathie chronique obstructive Tuberculose respiratoire Pneumonie Asthme Autres maladies respiratoires
Autre	<ul style="list-style-type: none"> 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-

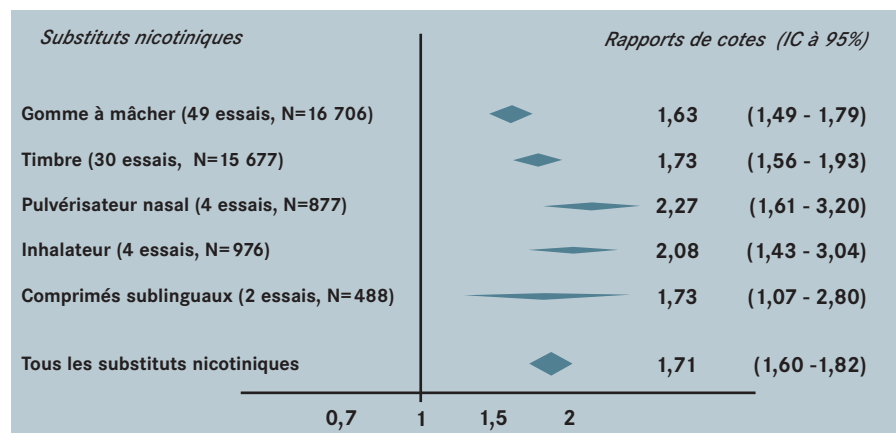


Fig. 4.4 Méta-analyse d'essais sur les traitements de substitution de la nicotine ; les substituts nicotiniques augmentent les chances d'arrêter de fumer de plus d'une fois et demie. T. Lancaster et coll. (2000) BMJ 321: 355-358, avec l'autorisation du BMJ Publishing Group.

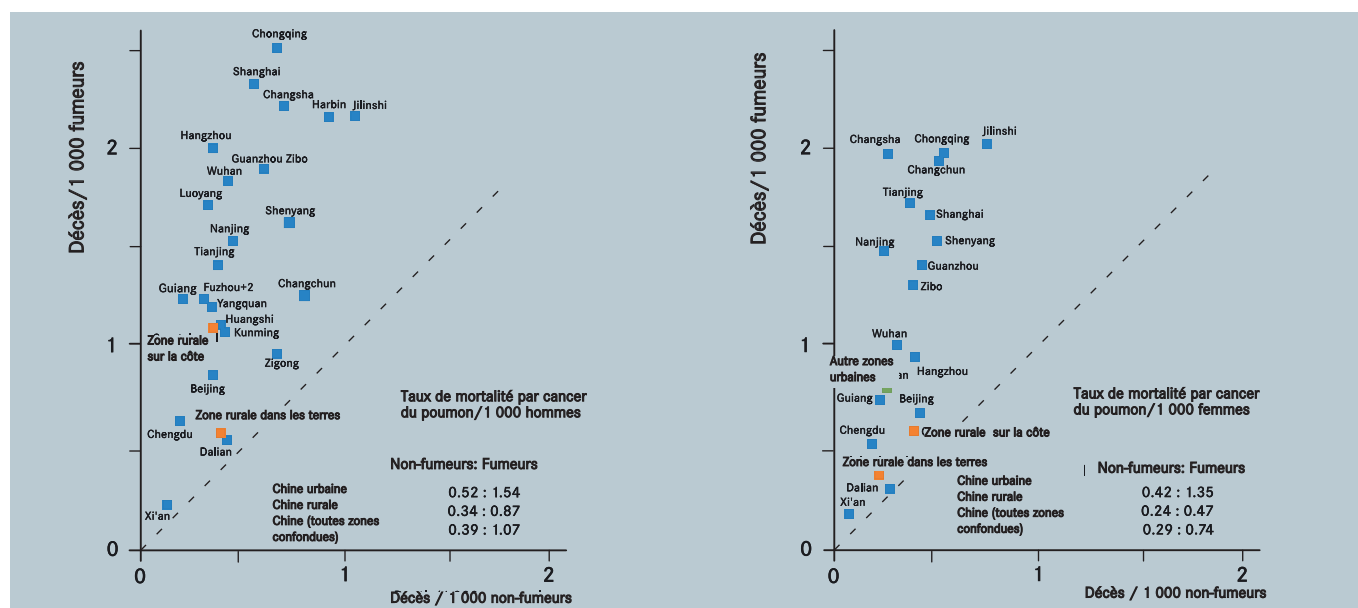


Fig. 4.5 Taux de mortalité par cancer du poumon chez des fumeurs et des non-fumeurs de 35 à 69 ans dans différentes régions de Chine (1986 - 1988). Bien que les taux de cancer du poumon soient très variables selon les villes et entre les zones urbaines et les zones rurales, le taux de mortalité par cancer 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

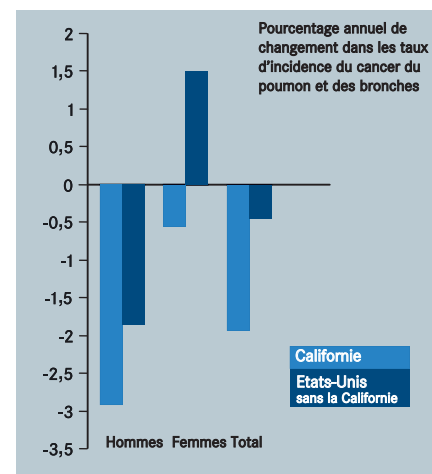


Fig. 4.7 Diminution des taux de cancer du poumon en Californie par rapport aux reste des Etats-Unis. Centers for Disease Control and Prevention (2000) *Mortality and Morbidity Weekly Report*, 49: 1066-1069.

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-

ficie 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 cancérrogènes

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 cancérrogène 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 cancérrogène pour l'homme)	Moyenne pondérée dans le temps
Belgique	1991	22 (probablement cancérrogène pour l'homme)	Moyenne pondérée dans le temps
Ancienne Tchécoslovaquie	1991	20	Moyenne pondérée dans le temps
		40	Plafond
Danemark	1993	22 (cancérrogène 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 (cancérrogène pour l'homme)	Limite technique d'exposition
		11	
Hongrie	1993	10 (cancérrogène 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 cancérrogène)	Moyenne pondérée dans le temps
		40 (soupçonné d'avoir un potentiel cancérrogène)	Plafond
Suisse	1991	11 (soupçonné d'être cancérrogène)	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 cancérrogène pour l'homme)	Moyenne pondérée dans le temps
NIOSH (limite d'exposition)	1997	(Cancérrogène 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 cancérrogène 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

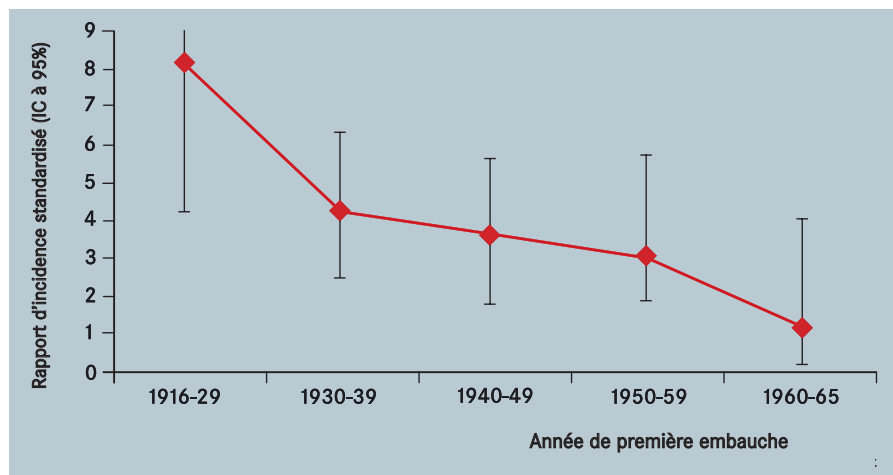


Fig. 4.9 Risque de cancer du poumon parmi les employés d'une raffinerie de nickel, en fonction de l'année de première embauche.

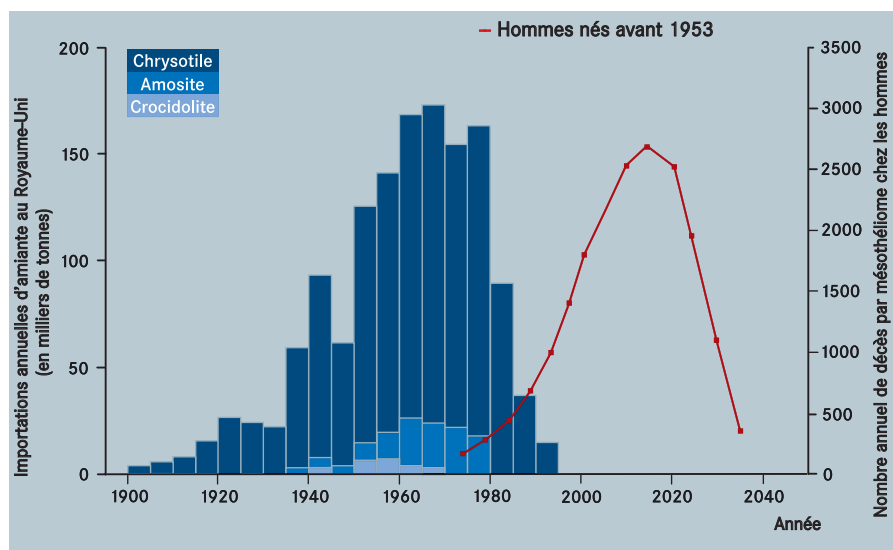


Fig. 4.10 Importations d'amiante au Royaume-Uni et prévision des décès par mésothéliome chez les hommes, dans ce pays. La mortalité par mésothéliome reflète une exposition passée à l'amiante. Malgré l'interdiction de l'amiante au début des années 90, les cas de mésothéliome continueront à augmenter, 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 banderole à l'emblème de la campagne "SunSmart" sur une plage australienne.

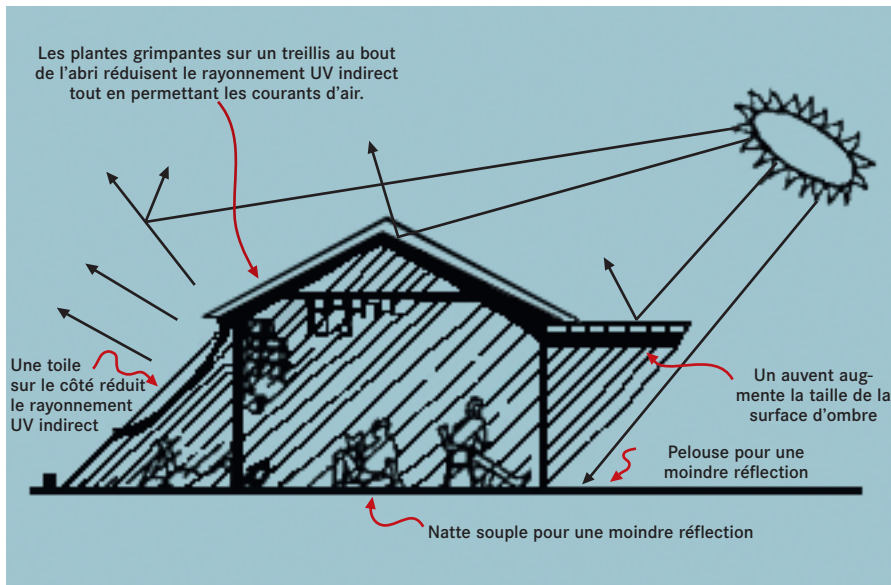


Fig. 4.13 Caractéristiques de la structure et de l'aménagement d'un abri de jardin destiné à protéger du soleil.

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, IARC Press.
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, IARC Press.
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

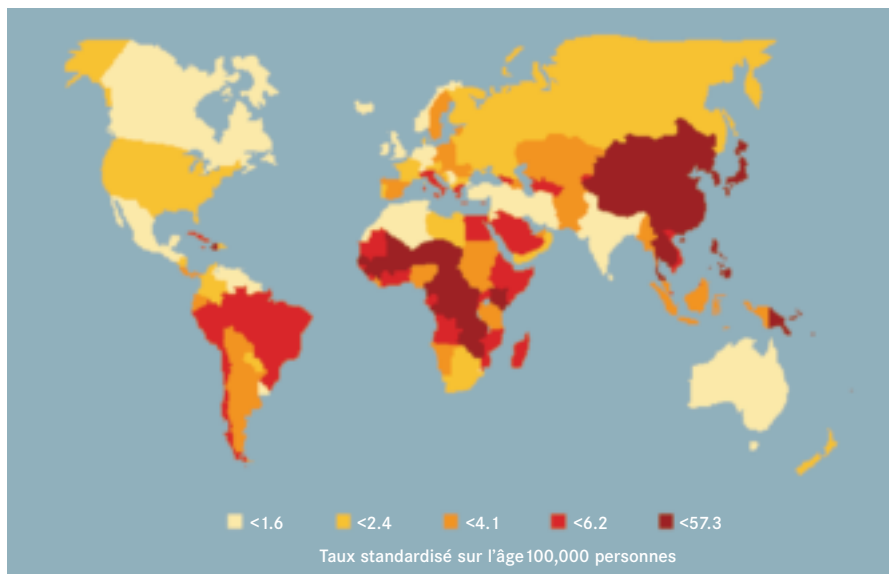


Fig. 4.14 Incidence mondiale du cancer du foie chez la femme

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 décéderont 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

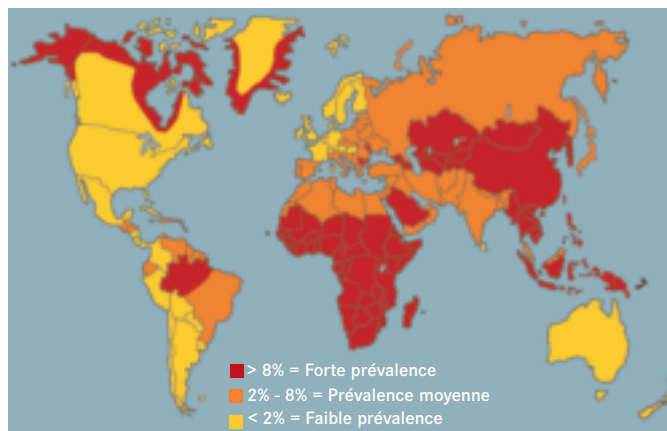


Fig. 4.15 Prévalence mondiale de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) en 1997, basée sur la sérologie de l'antigène de surface de l'hépatite B.

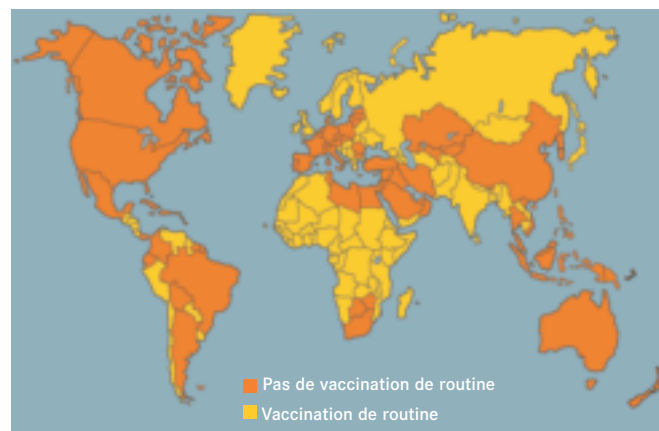


Fig. 4.16 Répartition mondiale des pays utilisant le vaccin contre l'hépatite B dans leur programme de vaccination national, 2000

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

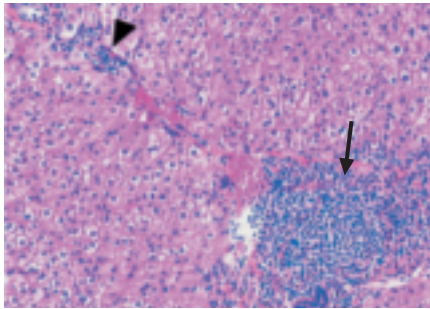


Fig. 4.17 L'hépatite chronique active à VHB est associée au risque de cancer hépatocellulaire. Il y a infiltration de cellules inflammatoires dans le parenchyme (pointe de flèche) et dans l'espace périportal (flèche).

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

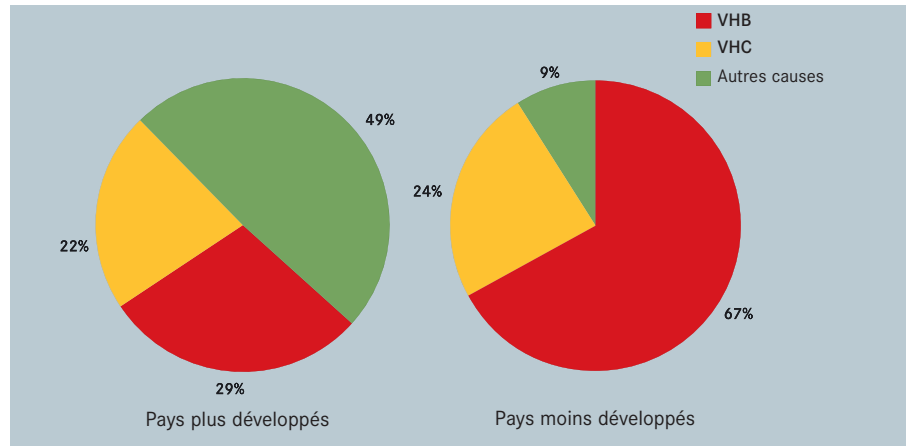


Fig. 4.18 Estimation du risque de carcinome hépatocellulaire attribuable aux virus de l'hépatite et à d'autres causes (comme la cirrhose alcoolique).

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-

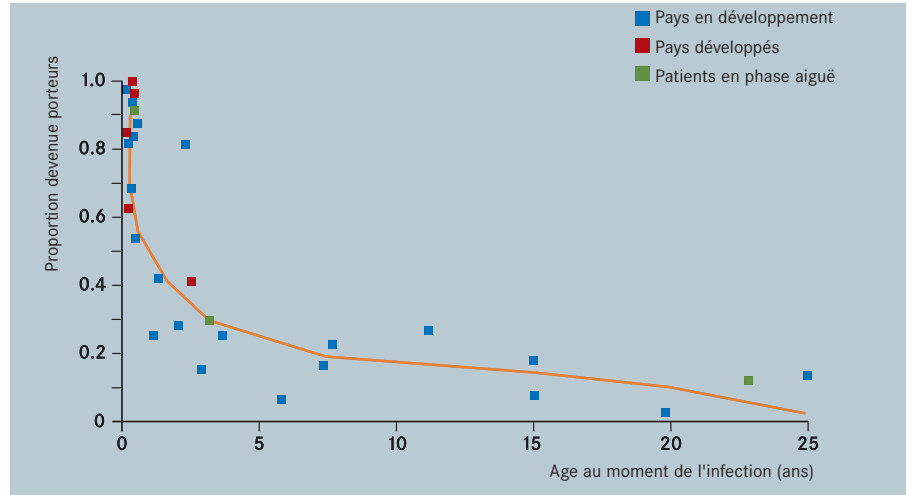


Fig. 4.21 Risque de devenir porteur chronique du VHB selon l'âge au moment de l'infection. Le risque est plus élevé chez les très jeunes enfants^[1]

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

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Montesano R, Hainaut P, Wild CP (1997) Hepatocellular carcinoma: from gene to public health. *J Natl Cancer Inst*, 89: 1844-1851.
- 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

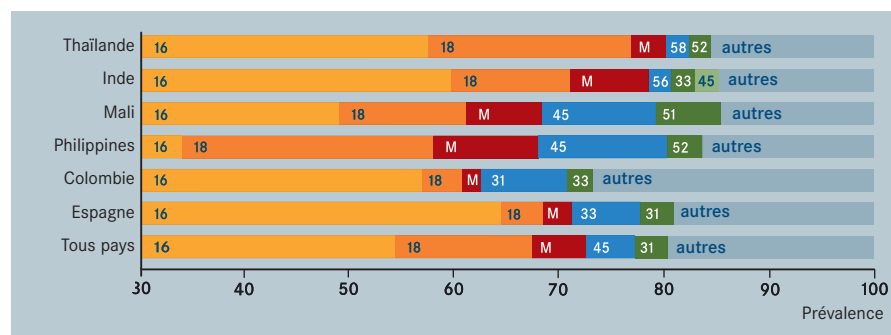


Fig. 4.22 Types de VPH les plus fréquemment détectés dans des biopsies de carcinomes du col utérin, par pays. M = infections multiples par les VPH 16 et/ou 18.

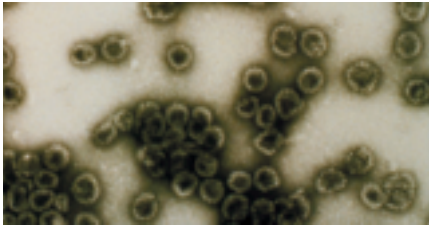


Fig. 4.23 Les protéines qui composent la particule du VPH sont utilisées dans la fabrication d'un vaccin.



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.

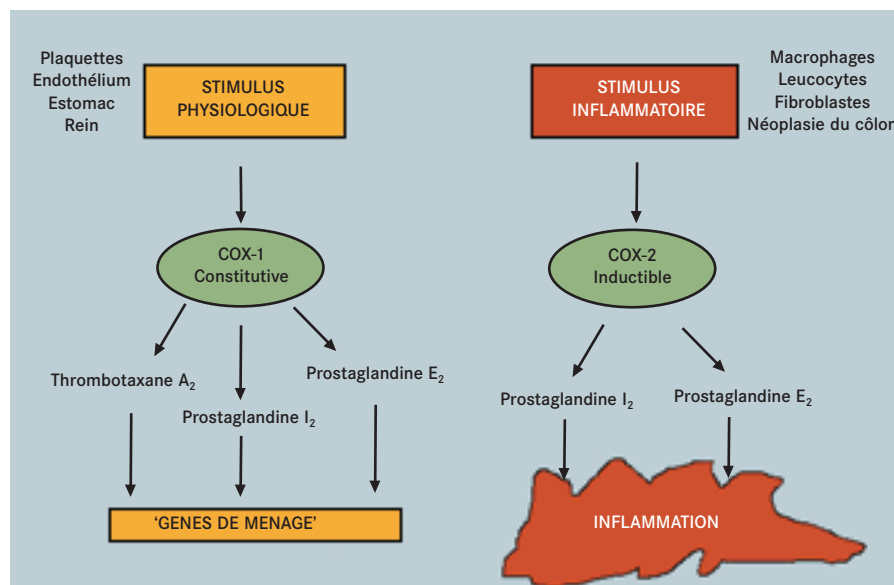


Fig. 4.26 Cyclooxygénases COX-1 et COX-2 : COX-1 est exprimée de façon constitutive et régule l'homéostasie de différents tissus, dont la génération de prostaglandines cytoprotectrices. Les stimuli inflammatoires induisent COX-2, qui est aussi fortement exprimée dans la néoplasie colorectale en l'absence 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 tumorigenèse. 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 tumorigenèse 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 peroxyosomes.

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.

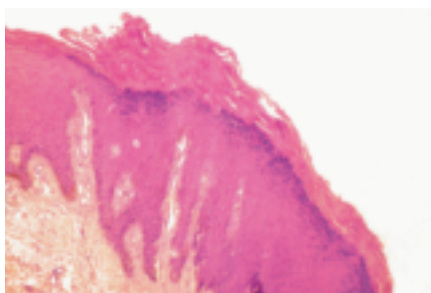


Fig. 4.29 Histopathologie d'une leucoplasie buccale testée dans des essais de chimioprévention du cancer par des rétinoïdes (Encadré : *Lésions précurseurs dans les essais de chimioprévention*, p 87).

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

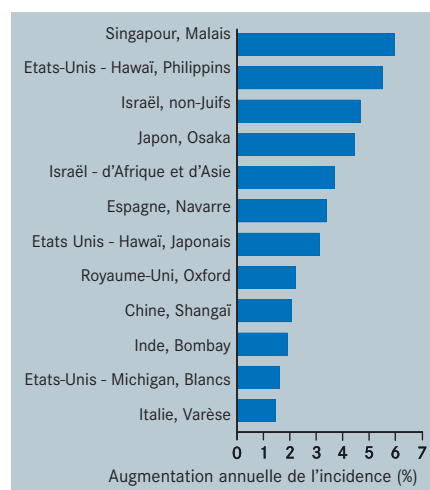


Fig. 4.31 Populations pour lesquelles les augmentations de l'incidence du cancer du sein ont été les plus importantes entre 1975 et 1990.



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

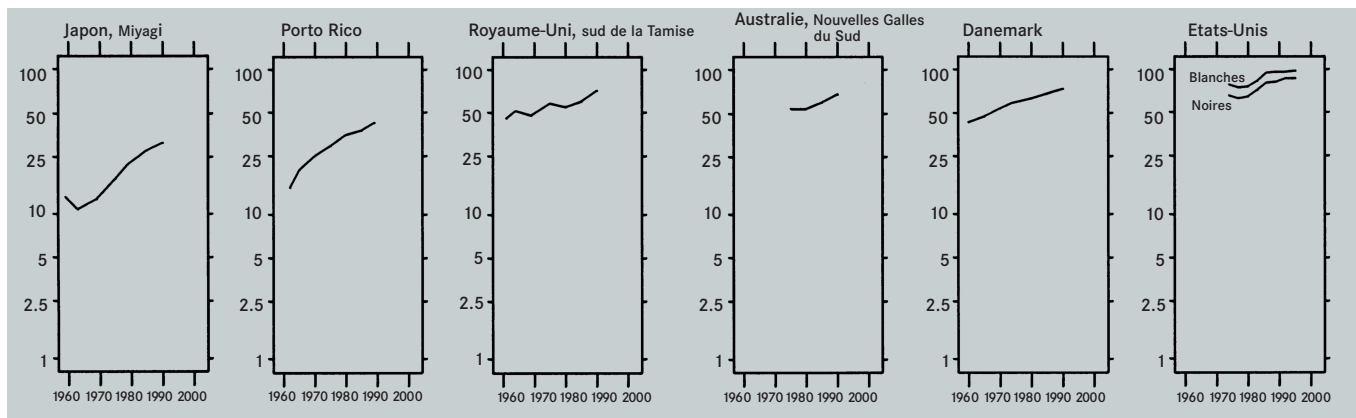


Fig. 4.32 Tendances de l'incidence du cancer du sein. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer* 37, suppl., 8: S4-66.

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

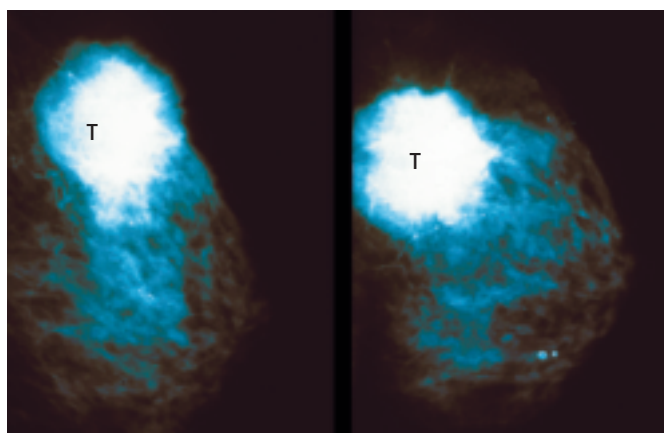


Fig. 4.33 Mammographies (2 vues) d'une patiente présentant un cancer du sein évident. T = tumeur.



Fig. 4.34 L'interprétation des mammographies requiert une compétence et des normes appropriées.

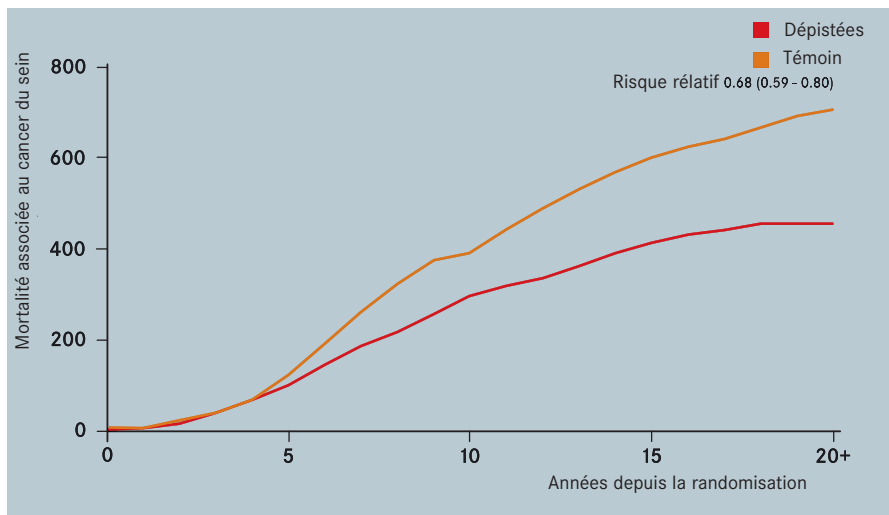


Fig. 4.35 Mortalité cumulée par cancer du sein lors d'un essai de dépistage systématique dans deux comtés suédois. Une réduction de 30 % de la mortalité par cancer du sein a été observée chez les femmes ayant été invitées à se faire dépister, par rapport au groupe témoin.

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

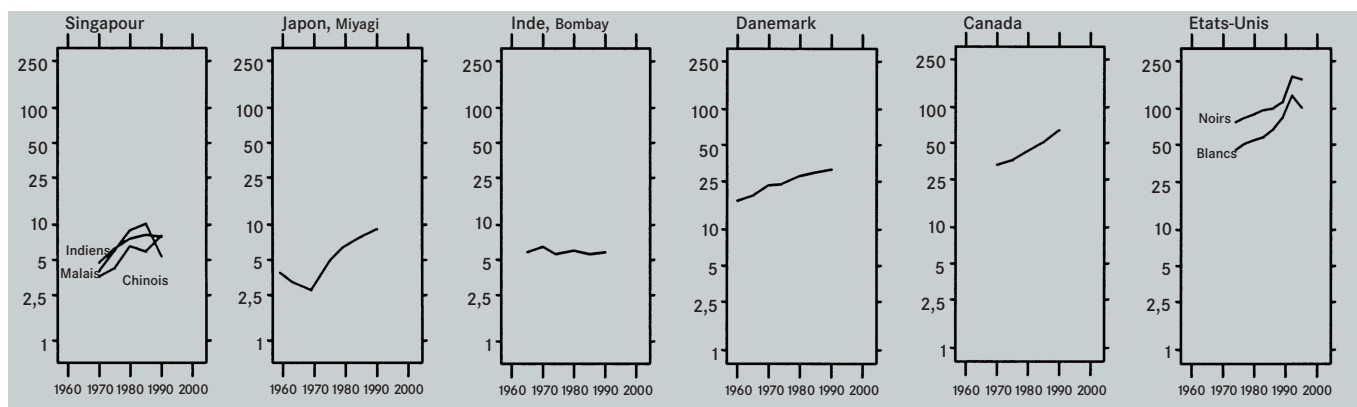


Fig. 4.38 Les tendances de l'incidence du cancer de la prostate montrent une augmentation marquée dans beaucoup de régions du monde, due en grande partie à l'amélioration des méthodes de détection. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer* 37, suppl., 8: S4-66.

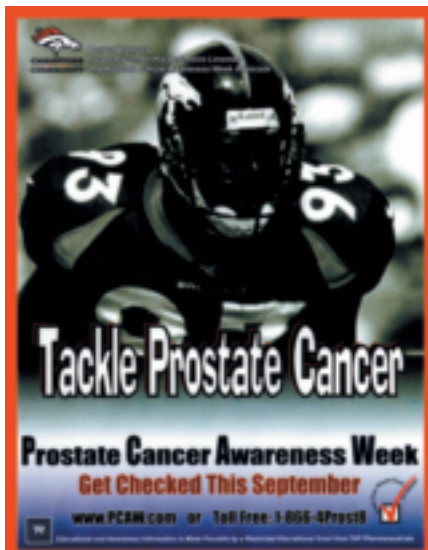


Fig. 4.39 Affiche pour une semaine annuelle de sensibilisation au cancer de la prostate aux États-Unis.

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, SCl, 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-

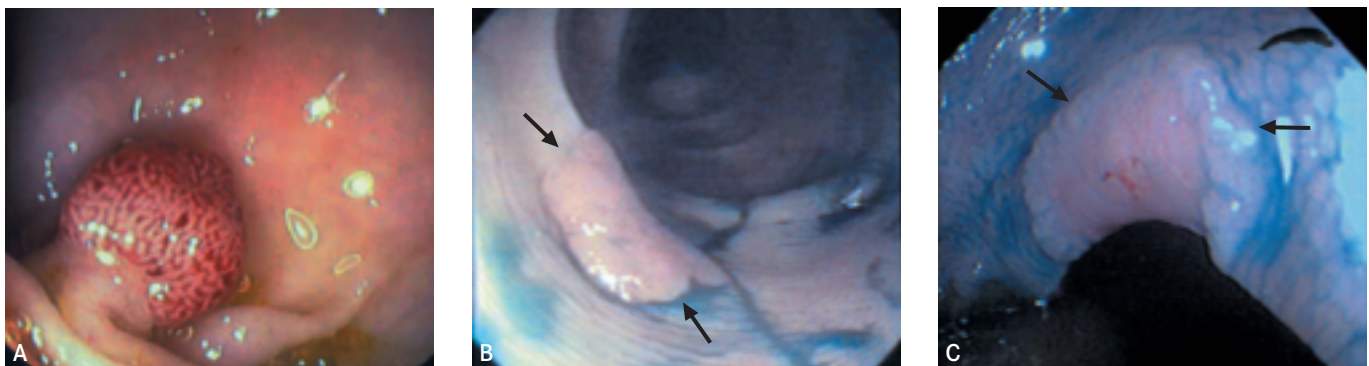


Fig. 4.40 Images endoscopiques (A) d'adénome polypôide, (B) d'adénome légèrement en relief et (C) d'adénome plat du côlon.

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

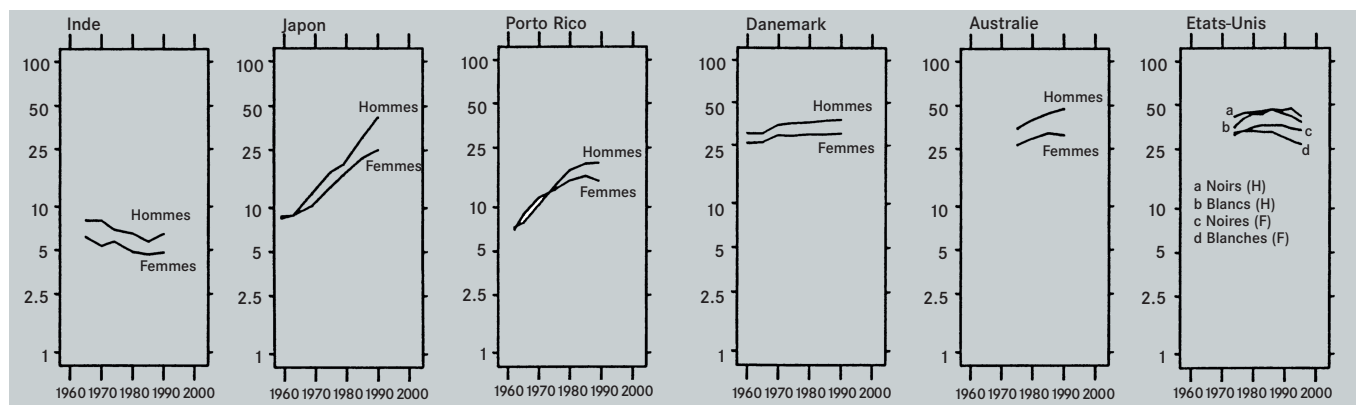


Fig. 4.41 Tendances de l'incidence du cancer colorectal. L'augmentation est plus marquée dans les pays ayant récemment adopté le mode de vie occidental. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer* 37, suppl., 8: S4-66.



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 sigmoïdoscopies 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

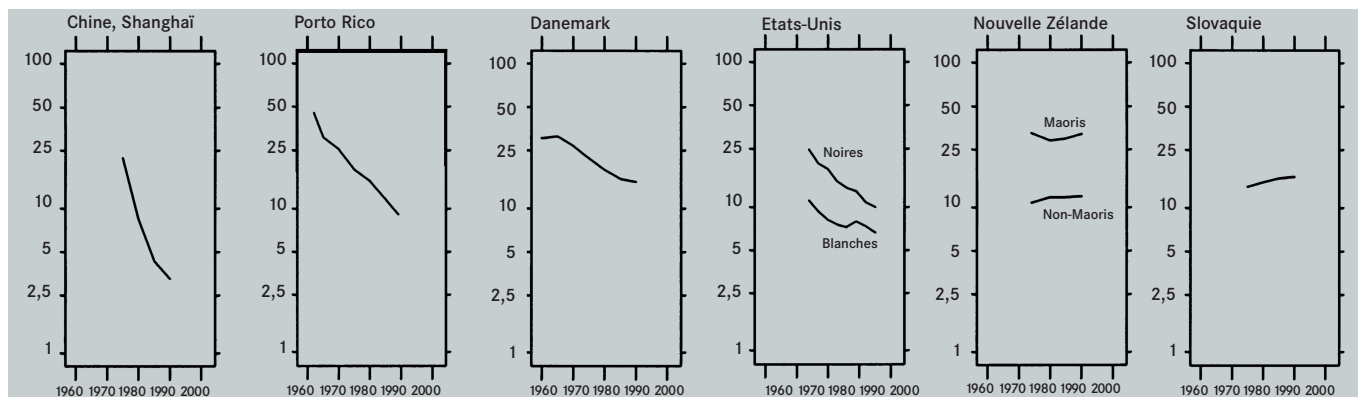


Fig. 4.43 Tendances de l'incidence du cancer du col de l'utérus. Dans beaucoup de régions, la détection précoce a entraîné une forte diminution des cancers invasifs. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer* 37, suppl., 8: S4-66.

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.

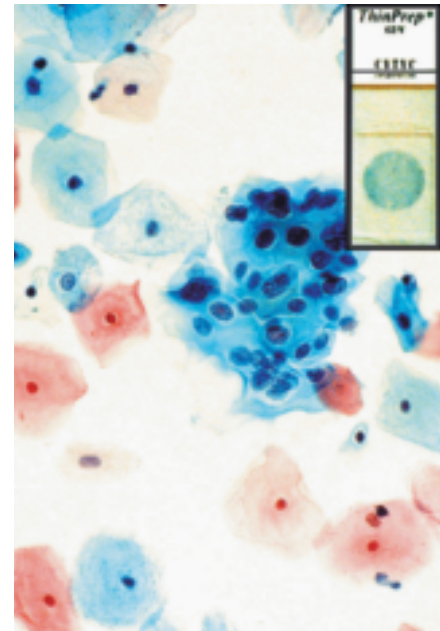


Fig. 4.44 Frottis cervico-vaginal de Papanicolaou montrant un groupe de cellules anormales.

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

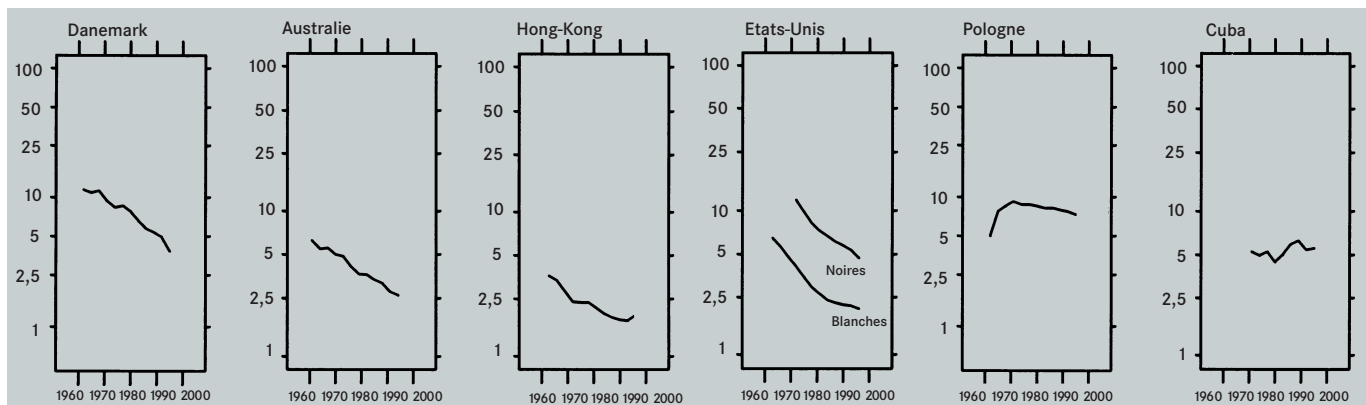


Fig. 4.45 Tendances de la mortalité par cancer du col. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer* 37, suppl., 8: S4-66.

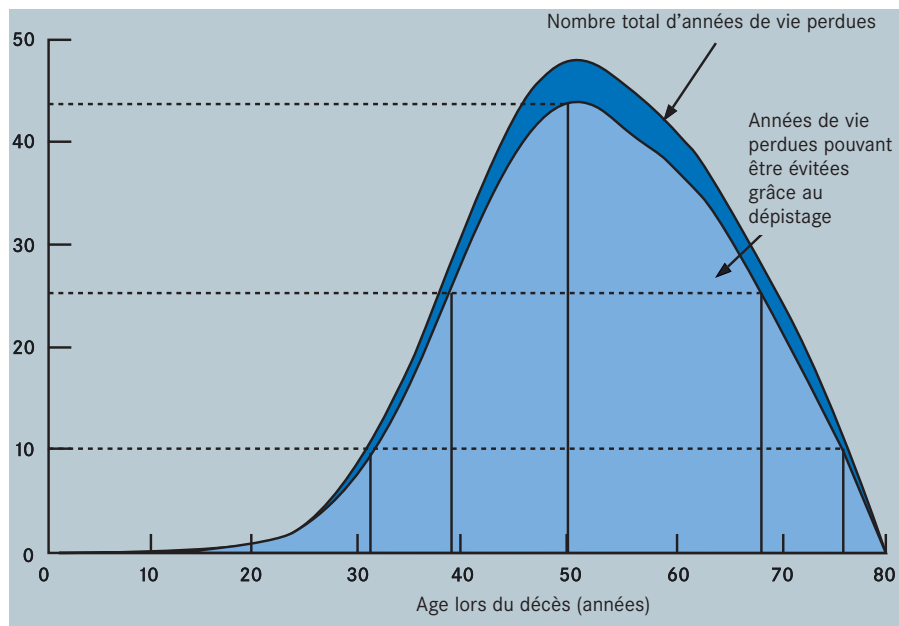


Fig. 4.46 Nombre annuel d'années de vie perdues en raison des décès par cancer du col, pour 10 000 femmes, à tous les âges jusqu'à 80 ans, et en l'absence de dépistage (bleu foncé et bleu clair). Si le dépistage était mis en place, beaucoup de ces décès pourraient être évités. Au plus fort de la tendance (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.

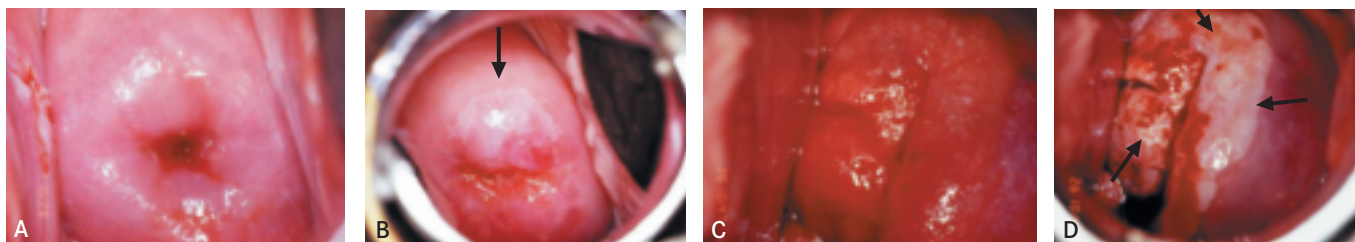


Fig. 4.47 Examen visuel du col à l'acide acétique à 4 %. Sur un col normal, aucune zone blanche définie n'apparaît après application d'acide acétique (A). L'examen visuel est déclaré positif (B) lorsque des zones blanches épaisses, denses et bien définies apparaissent après application d'acide acétique (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: S1-38.
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 granitiques 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-

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.

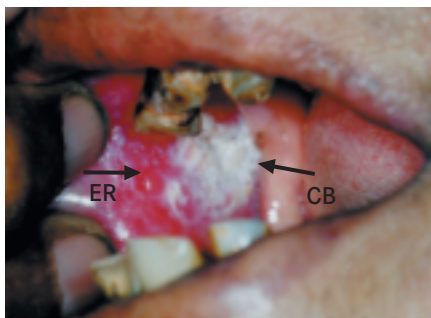


Fig. 4.51 Cancer de la bouche (CB) provenant d'une érythroplasie (ER) pré-existante.



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).

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

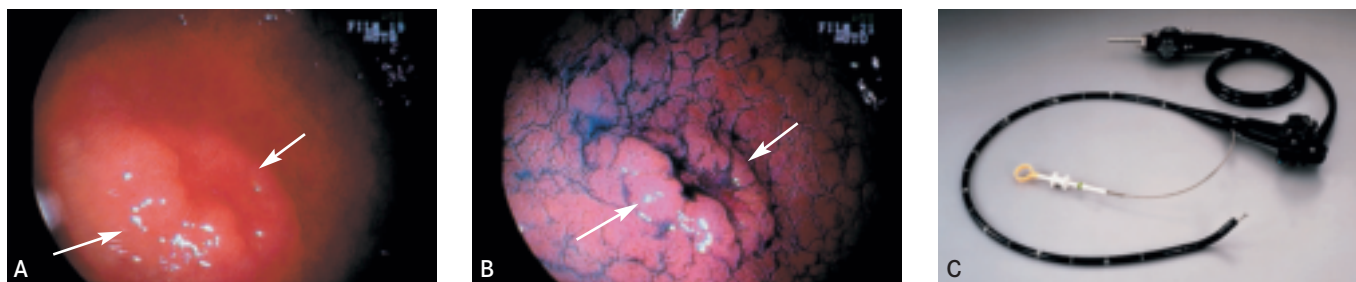


Fig. 4.53 Endoscopie montrant un carcinome gastrique précoce (type superficiel en relief et type superficiel déprimé) chez un patient âgé de 59 ans (A) et après chromoendoscopie au bleu de méthylène (B), obtenue grâce à un vidéogastroscope (C).

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

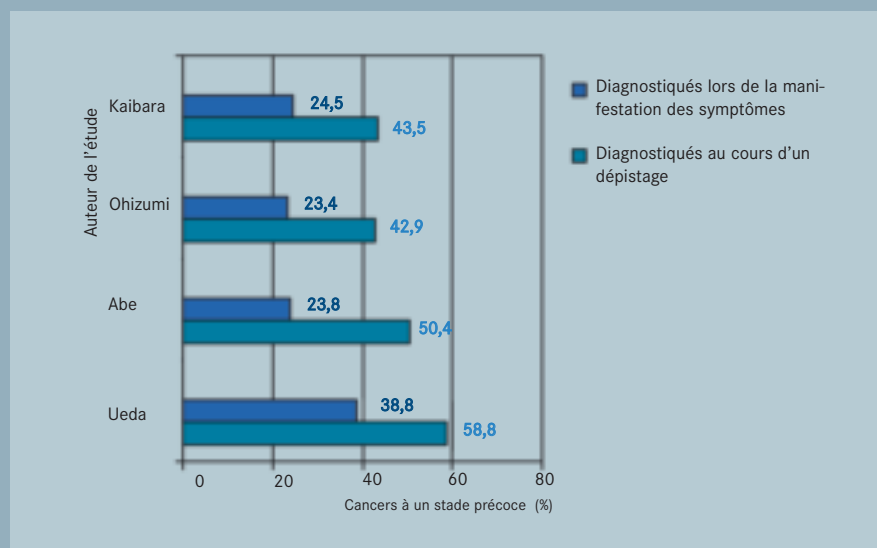


Fig. 4.55 Pourcentage des tumeurs détectées à un stade précoce chez les patients chez qui un cancer de l'estomac a été diagnostiqué, soit au cours d'un programme de dépistage, soit lors de la manifestation des symptômes.

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 programme 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.

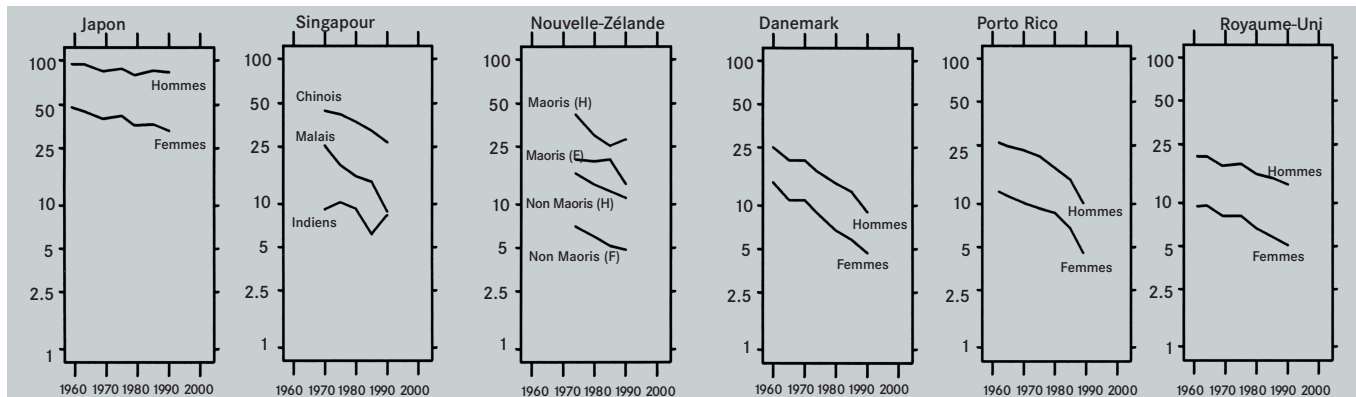


Fig. 4.54 L'incidence du cancer de l'estomac diminue dans le monde entier. D.M. Parkin et coll. (2001) *Eur J Cancer* 37, suppl., 8: S4-66.

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.