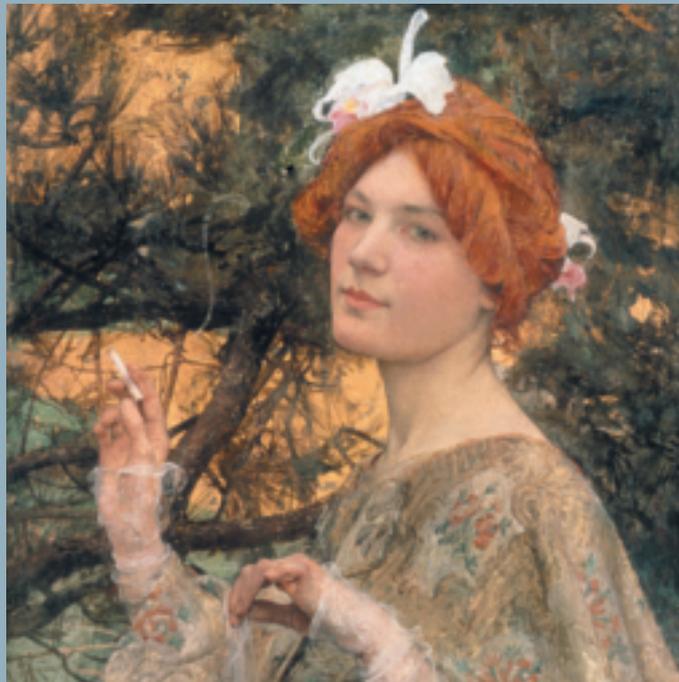


Les causes du cancer

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



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

LE TABAC

RESUME

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

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

Préparation et consommation du tabac

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

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



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

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

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



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

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

Exposition

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

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

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

Risque de cancer

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



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



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

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

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

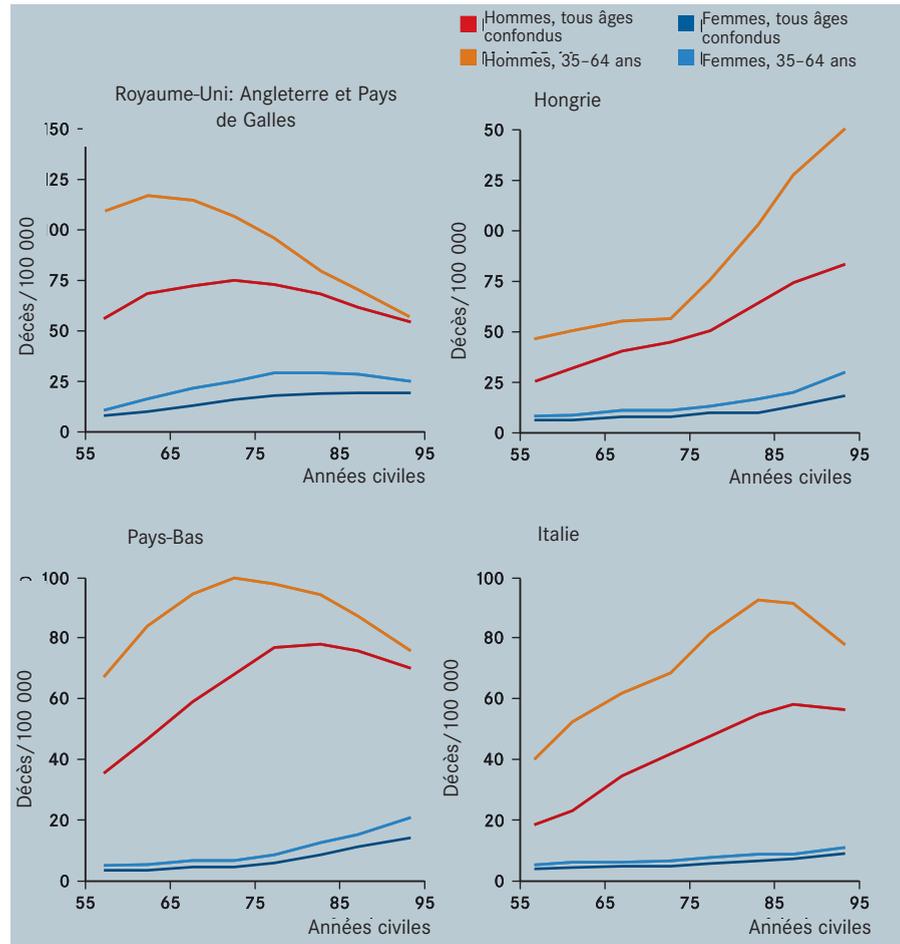


Fig. 2.5 La mortalité due au cancer du poumon diminue dans la plupart des pays industrialisés, à l'exception de la Hongrie qui possède désormais l'un des taux de mortalité due au cancer du poumon les plus élevés au monde.

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

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

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

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

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

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

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

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

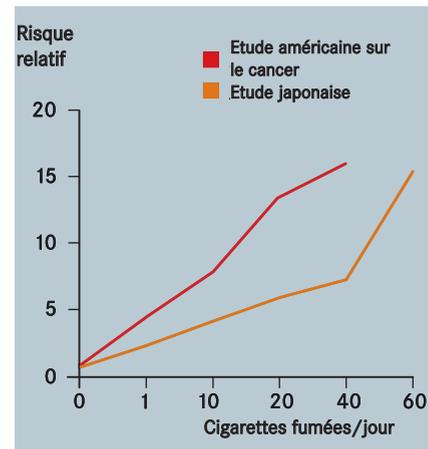


Fig. 2.6 Le risque de cancer du poumon est déterminé par le nombre de cigarettes fumées

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

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

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

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

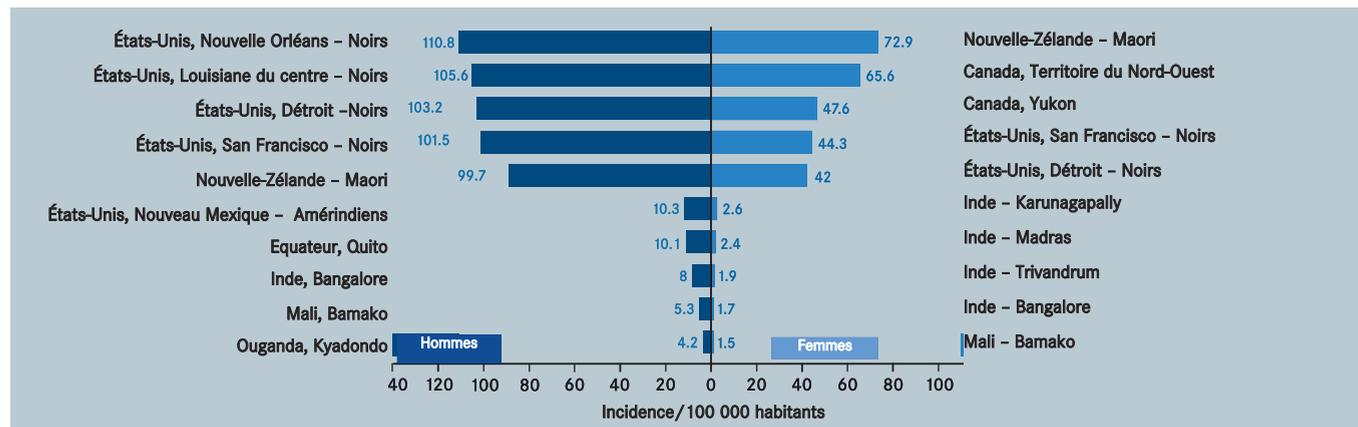


Fig. 2.7 Les cinq taux d'incidence les plus élevés et les plus faibles de cancer du poumon chez les hommes et les femmes.

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

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

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

Interaction avec d'autres facteurs de risques

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

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

Les mécanismes de la cancérogenèse

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

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

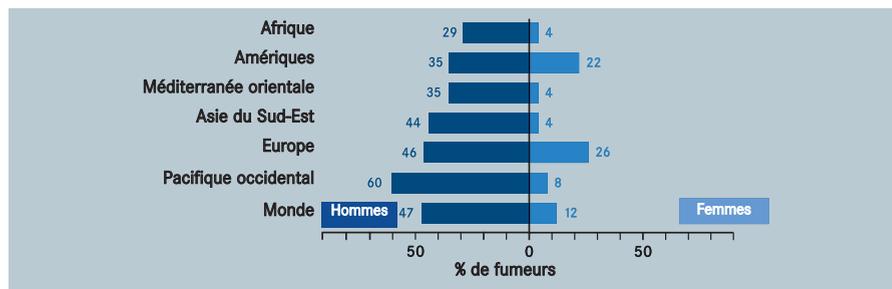


Fig. 2.8 Estimation de la prévalence du tabagisme chez les adultes par région du monde, au début des années 1990.

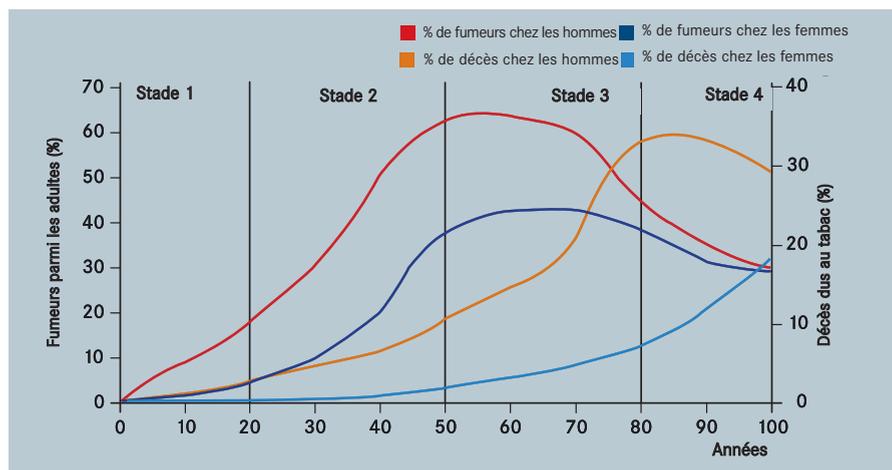


Fig. 2.9 Modèle décrivant les stades de l'épidémie de tabagisme, basé sur les données des pays développés. Il est intéressant de noter le décalage dans le temps entre l'augmentation de la consommation et la manifestation du cancer du poumon.

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

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

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

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

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

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

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

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

APPROCHES PHARMACOLOGIQUES POUR LUTTER CONTRE LA DÉPENDANCE AU TABAC

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

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

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

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

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

La combinaison de deux traitements de substitution à la nicotine (timbre plus gomme à mâcher, aérosol, inhalateur) ou un traitement de substitution à la nicotine associé à un traitement non nicotinique, peuvent entraîner de meilleurs résultats que pris séparément. En résumé, les traitements aident moins d'un fumeur sur cinq et ne sont pas utilisés par la majorité des fumeurs essayant d'arrêter. De récents progrès dans la compréhension des bases pharmaco-neurologiques de la dépendance à la nicotine semblent prometteurs pour le développement de nouveaux traitements.

REFERENCES

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

SITES INTERNET

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

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

LA CONSOMMATION D'ALCOOL

RESUME

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

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

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

Cancers provoqués

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

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

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

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

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

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

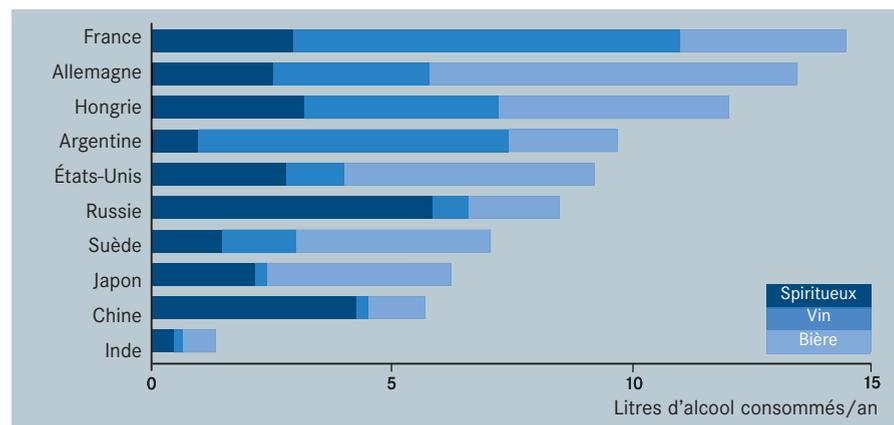


Fig. 2.10 Schémas de la consommation d'alcool, exprimés en volumes moyen d'éthanol pur, dans certains pays sélectionnés, en 1994.

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

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

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

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

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

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

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

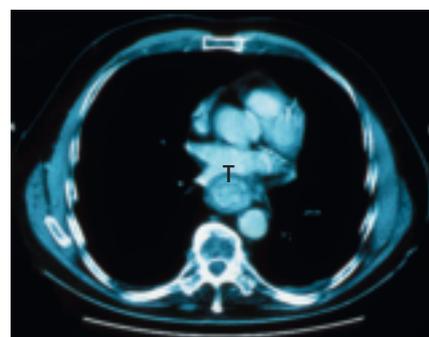


Fig. 2.11 Tomodensitométrie d'une tumeur de l'œsophage (T). Une forte consommation d'alcool est un facteur de risque important.

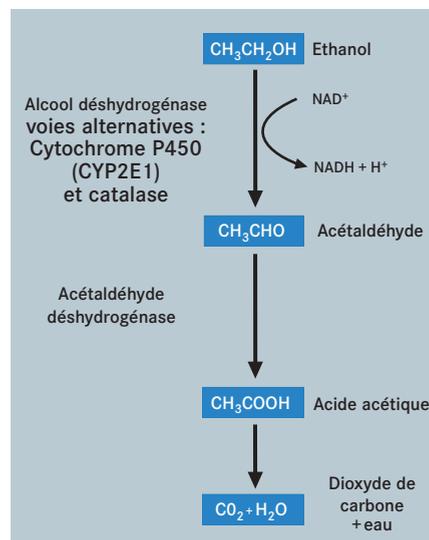


Fig. 2.12 Voie principale du métabolisme de l'alcool chez l'homme.



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

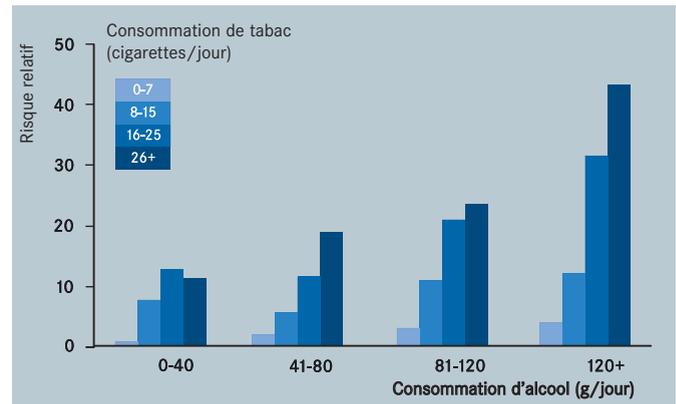


Fig. 2.14 Augmentation multiplicative du risque relatif de cancer du larynx suite à la consommation d'alcool et au tabagisme actif (les codes de couleur reflètent à peu près le doublement progressif du risque, parallèlement à l'augmentation de l'exposition). A.J. Tuyns et coll. (1988) *Int J Cancer*,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

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

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

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

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

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

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

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

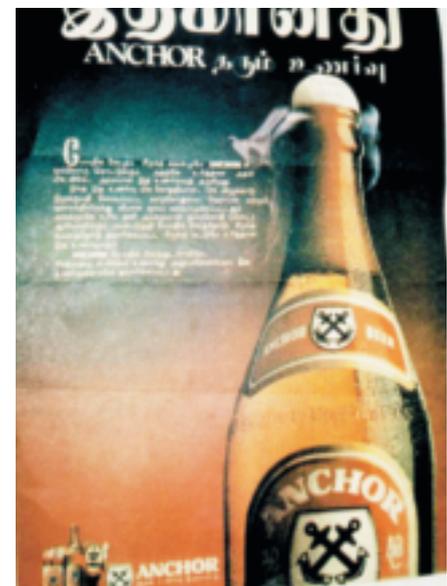


Fig. 2.15 Publicité en tamoul destinée aux travailleurs indiens en Malaisie.

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

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

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

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

REFERENCES

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

LES EXPOSITIONS PROFESSIONNELLES

RESUME

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

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

L'identification des matériaux dangereux

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

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



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

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



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

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

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

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

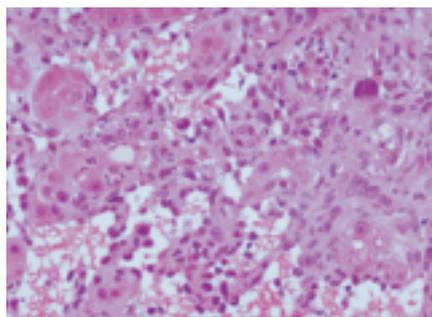


Fig. 2.18 Angiosarcome hépatique provoqué par une exposition au chlorure de vinyle. La tumeur est caractérisée par la prolifération de structures ressemblant à des vaisseaux, tapissées de cellules endothéliales hautement atypiques et malignes.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- Les pratiques de travail évoluent avec le temps, soit parce que des agents cancérogènes identifiés sont remplacés par d'autres agents, soit (plus fréquemment) en raison de l'introduction de nouveaux processus ou matériaux industriels ;
- Toute liste d'activités professionnelles recensant une exposition présumée à un agent est susceptible de n'inclure que certaines des situations pour lesquelles un agent cancérogène spécifique peut être présent ;
- Enfin, la présence d'un produit chimique cancérogène dans une situation professionnelle ne signifie pas que les personnes exerçant cette activité y seront exposées. A l'inverse, l'absence de cancérogènes identifiés sur un lieu de travail donné n'exclut pas la possibilité

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

Les produits chimiques et expositions spécifiques

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

Les amines aromatiques

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

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

Le benzène

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

L'amiante et autres fibres

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

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

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

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

Les métaux

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

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

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

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

Le travail du bois

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

La peinture

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



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



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



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

Un problème mondial

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

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

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

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

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

REFERENCES

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

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

SITES INTERNET

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

LA POLLUTION ENVIRONNEMENTALE

RESUME

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

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

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

L'amiante

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

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

La pollution de l'air ambiant

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



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

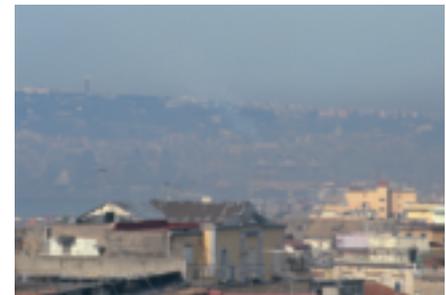


Fig. 2.23 De nombreuses grandes villes dans le monde connaissent une pollution atmosphérique.

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

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

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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

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

La pollution de l'air intérieur

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

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

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

Pollution de l'eau et du sol

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



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



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

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

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

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

REFERENCES

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

291.

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

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

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

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

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

SITES INTERNET

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

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

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

LES CONTAMINANTS ALIMENTAIRES

RESUME

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

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

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

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

Les contaminants d'origine naturelle

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

Les aflatoxines

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

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

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



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

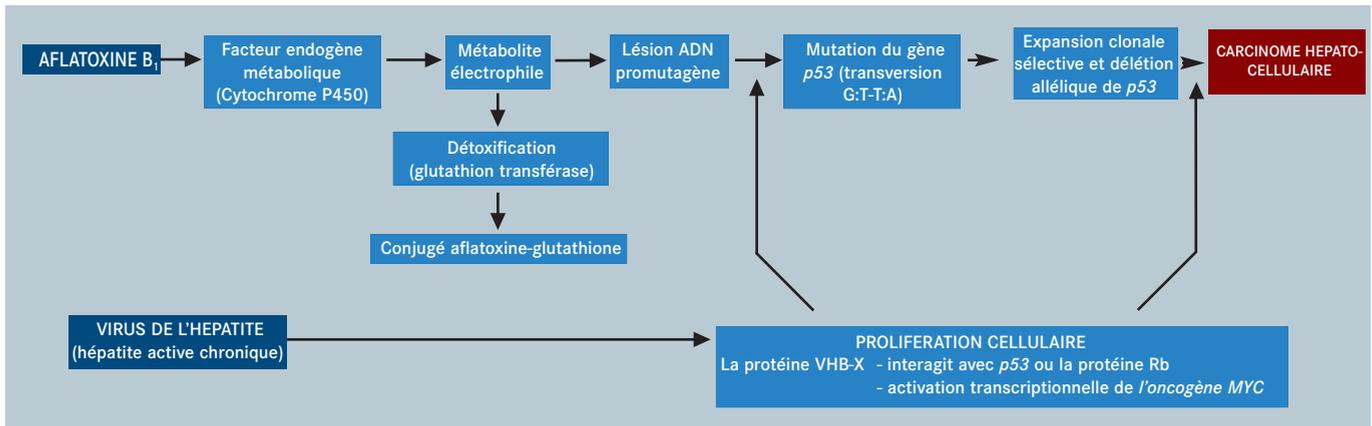


Fig. 2.28 Interaction entre l'aflatoxine B₁ et l'infection par le virus de l'hépatite B dans la pathogénèse du carcinome hépatocellulaire chez l'homme.

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

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

Fusarium

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

Ochratoxine

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

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

Alcaloïdes pyrrolizidiniques

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

Les fougères

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

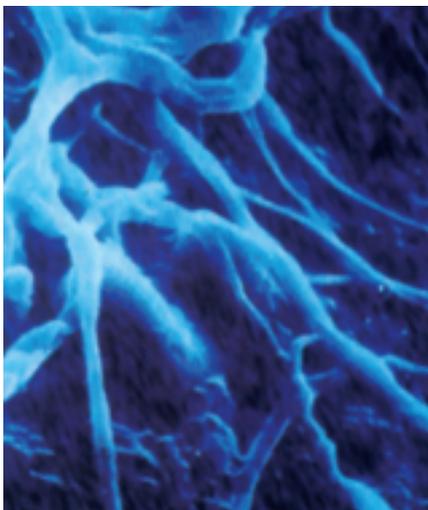
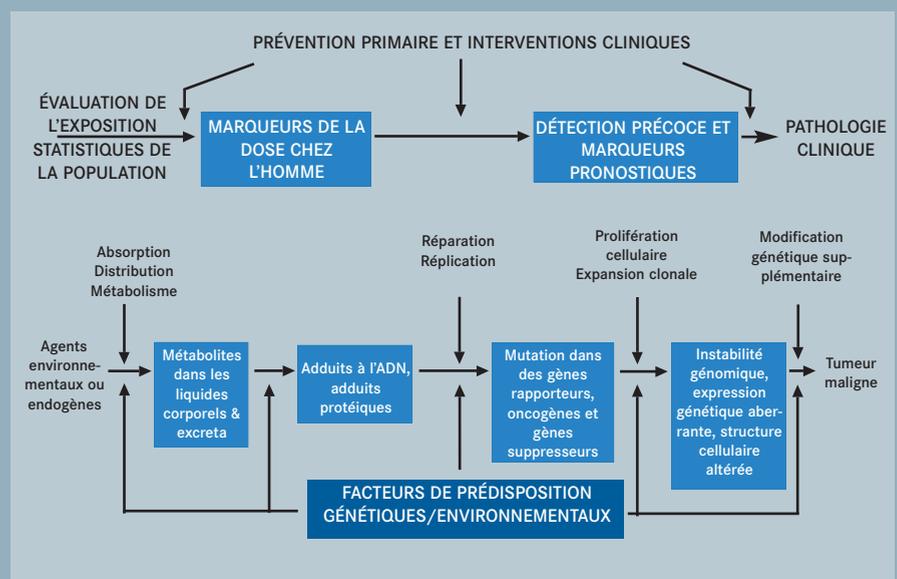


Fig. 2.29 Les champignons *Aspergillus* et *Penicillium* produisent, dans un environnement humide, des ochratoxines sur les denrées utilisées dans la production de nourriture humaine ou animale.

L'ÉPIDÉMIOLOGIE MOLECULAIRE

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

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



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

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

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

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

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

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

La contamination par les produits chimiques industriels

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

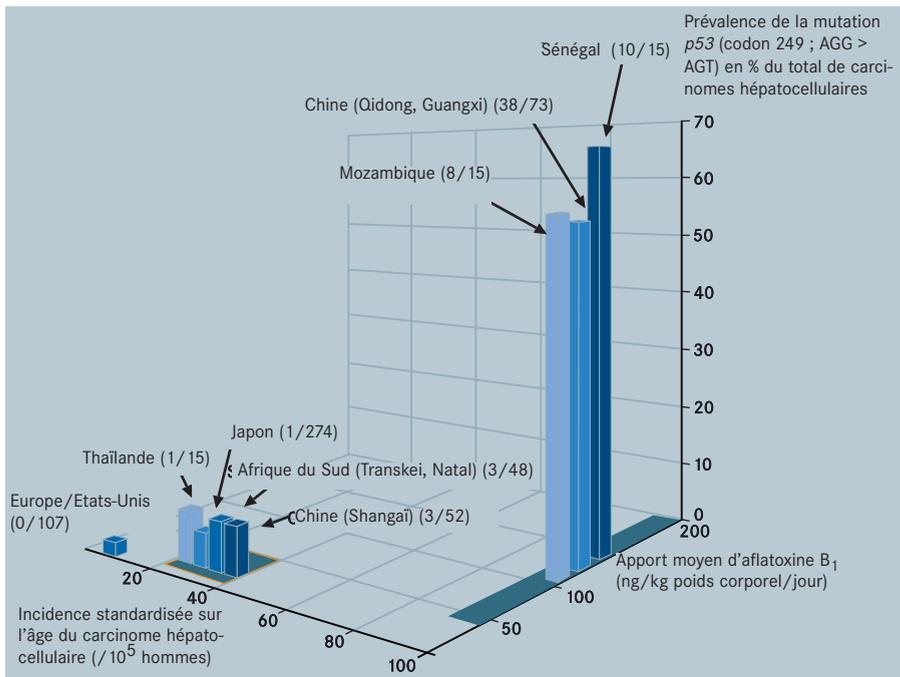


Fig. 2.30 Corrélation entre l'incidence régionale du carcinome hépatocellulaire, l'exposition alimentaire à l'aflatoxine B₁ et la prévalence des mutations G > T au codon 249 du gène suppresseur de tumeur p53.

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

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

Les produits chimiques générés lors de la préparation alimentaire

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



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

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

Les amines hétérocycliques

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

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques

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

carburants, du tabac et des mauvaises herbes.

Les composés N-nitrosés

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

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

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

Les métaux

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

REFERENCES

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

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

SITE INTERNET

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

LES MEDICAMENTS

RESUME

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

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

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

Les anti-cancéreux

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

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

Les hormones

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

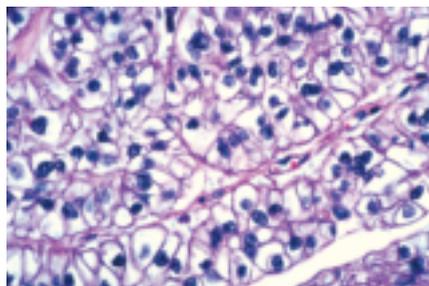


Fig. 2.32 Histopathologie d'un carcinome vaginal à cellules claires résultant d'une exposition prénatale au diéthylstilbestrol.

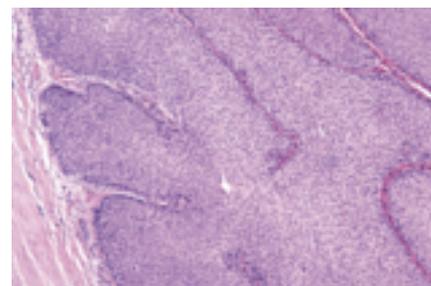


Fig. 2.33 Histopathologie d'un carcinome transitionnel des voies urinaires provoqué par un abus prolongé d'analgésiques à base de phénacétine.

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

Les autres traitements et implants chirurgicaux

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

REFERENCES

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

SITES INTERNET

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

LES RAYONNEMENTS

RESUME

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

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

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

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

Le rayonnement ionisant

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

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



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

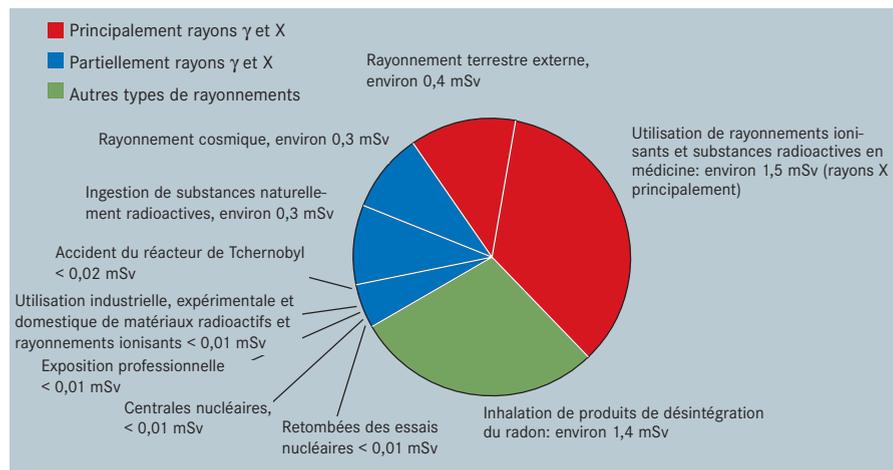


Fig. 2.35 Estimation de la dose annuelle de rayonnements ionisants reçue par le grand public

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

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

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

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



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

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

Liens de causalité avec le cancer

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

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



Fig. 2.37 Exposition délibérée aux rayons solaires pour bronzer

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

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

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

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

Rayonnement ultraviolet

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

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

Liens de causalité avec le cancer

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

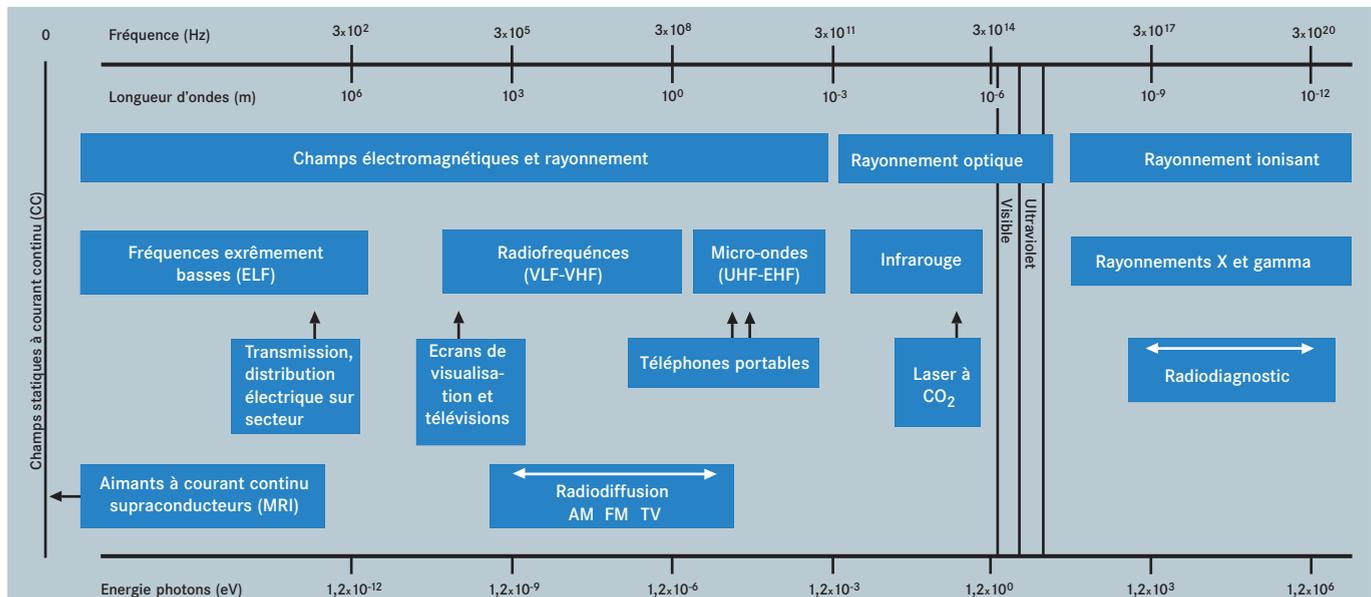


Fig. 2.38 Spectre des champs électromagnétiques et leur utilisation dans la vie quotidienne.

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

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

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

Les champs électromagnétiques

Le nombre et la diversité des sources de

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

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

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

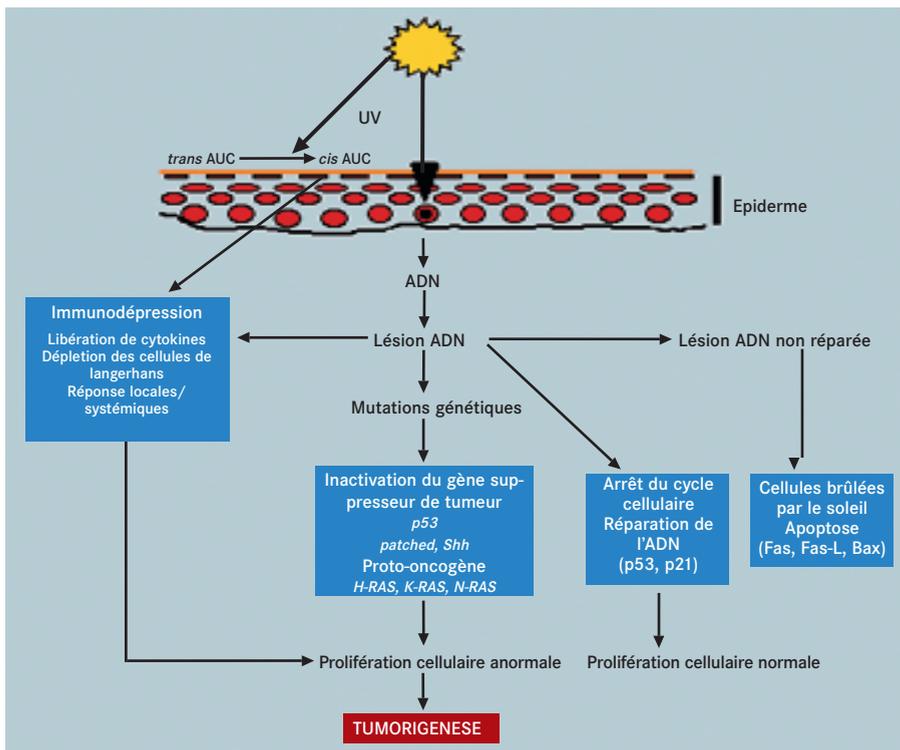


Fig. 2.39 Voies impliquées dans le déclenchement du cancer cutané de type non mélanome par les rayonnements ultraviolets (AUC = acide urocanique).

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

Liens de causalité avec le cancer

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

REFERENCES

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



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

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

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

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

SITES INTERNET

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

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

LES INFECTIONS CHRONIQUES

RESUME

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

Les agents infectieux peuvent provoquer un cancer

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

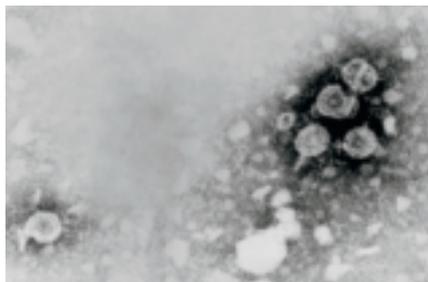


Fig. 2.41 Etude au microscope électronique des particules du virus de l'hépatite B.

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

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

Les virus de l'hépatite B et C

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

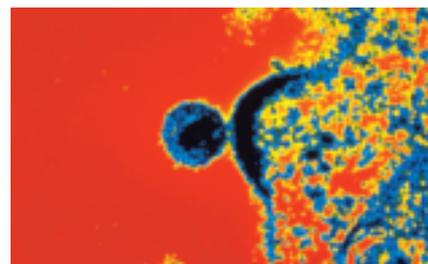


Fig. 2.42 Le virus de l'immunodéficience humaine trouve refuge dans les lymphocytes T, comme le montre le microscopie électronique.

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

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

Le virus du papillome humain

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

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

Tableau 2.18 Fardeau mondial du cancer dû aux agents infectieux.

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

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

Le virus d'Epstein-Barr

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

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

Le virus de l'immunodéficience humaine

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

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

Le virus T-lymphotrope humain

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

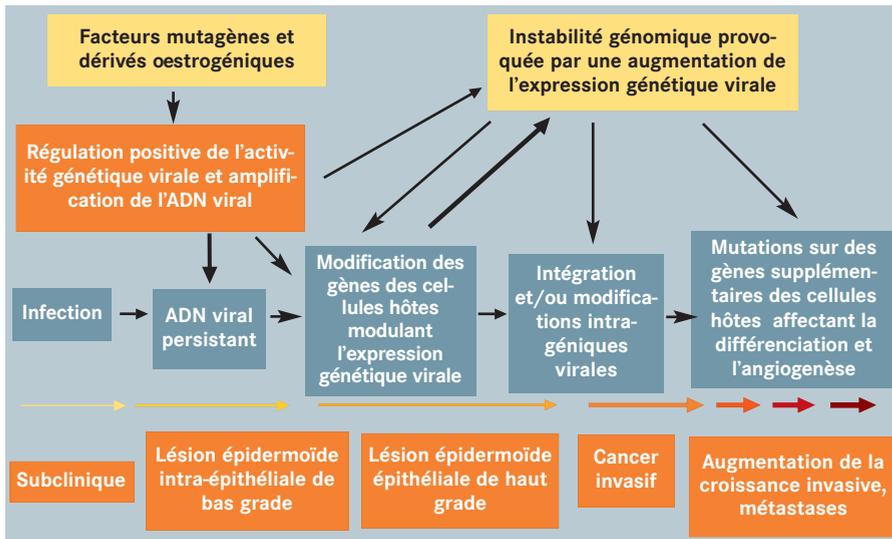


Fig. 2.43 Proposition du mécanisme pathogène par lequel l'infection par le virus du papillome humain provoque le cancer du col utérin.

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

L'herpèsvirus humain N°8

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

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

Helicobacter pylori

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

Les parasites

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



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



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

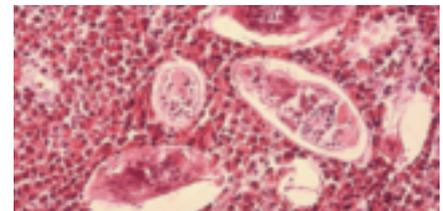


Fig. 2.46 L'infection chronique de la vessie par *Schistosoma haematobium* provoque une réaction inflammatoire avec des infiltrats à éosinophiles denses, susceptibles d'entraîner le développement d'un carcinome épidermoïde

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

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

Mécanismes de la cancérogénicité

Deux principaux mécanismes pathogènes ont été évoqués concernant les agents

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

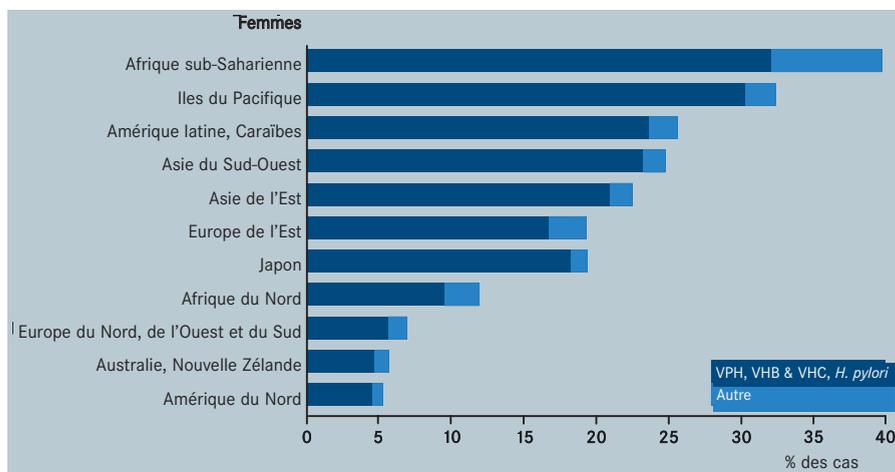


Fig. 2.47 Fardeau du cancer dû aux agents infectieux chez les femmes

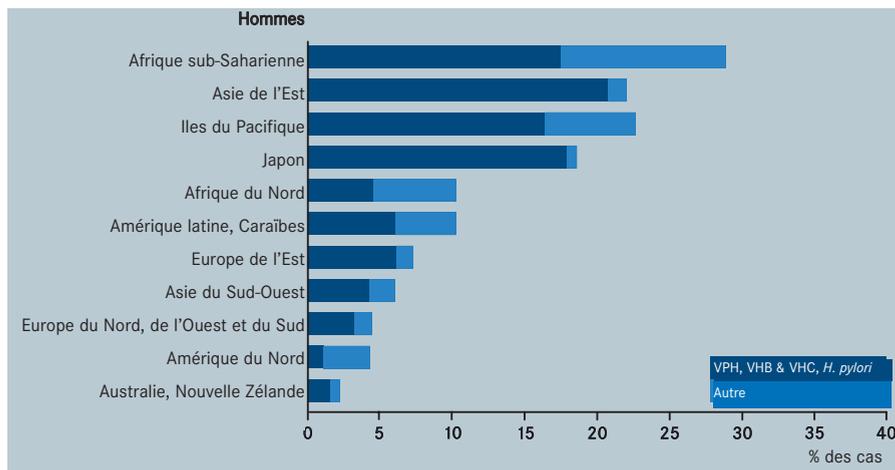


Fig. 2.48 Fardeau du cancer dû aux agents infectieux chez les hommes

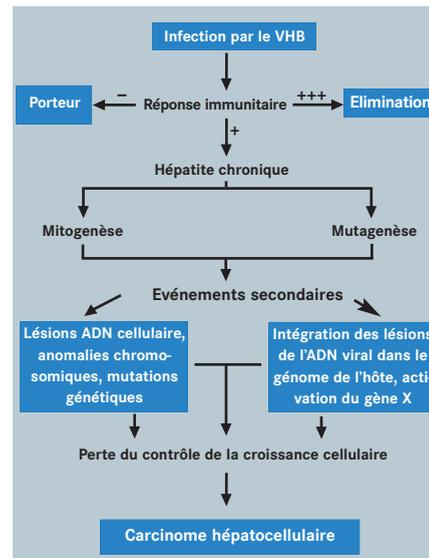


Fig. 2.49 Virus de l'hépatite B et hypothèse de la lésion chronique. Une réponse immunitaire forte au virus de l'hépatite B (+++) entraîne une élimination du virus, alors que l'absence de réponse immunitaire (-) mène au statut de porteur 'sain', et qu'une réponse immunitaire intermédiaire (+) produit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

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

LES TUMEURS ASSOCIEES AU VIH/SIDA

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

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

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

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

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

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

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

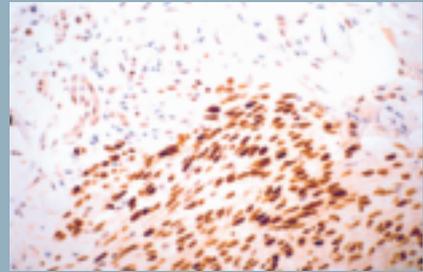


Fig. 2.51 Sarcome de Kaposi cutané chez un patient atteint du SIDA. La biopsie (dessous) révèle par immunohistochimie (teinte brune) la présence de l'herpèsvirus humain 8 (HVH-8) dans les noyaux des cellules tumorales. Les individus atteints sont uniformément co-infectés par le VIH et le HVH-8.

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

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

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

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

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

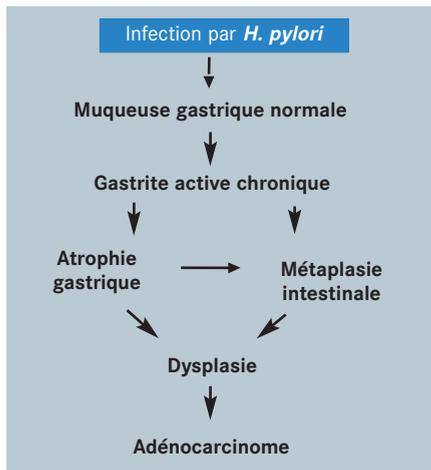


Fig. 2.50 Proposition de l'histoire naturelle du développement du cancer de l'estomac, processus progressif associé à une atrophie et une métaplasie intestinale avec diminution de l'acidité.

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

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

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

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

Part du fardeau mondial du cancer imputée aux agents infectieux

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

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

REFERENCES

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

SITES INTERNET

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

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

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

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

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

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

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

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

ALIMENTATION ET NUTRITION

RESUME

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

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

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

Les fruits et légumes

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

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

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



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

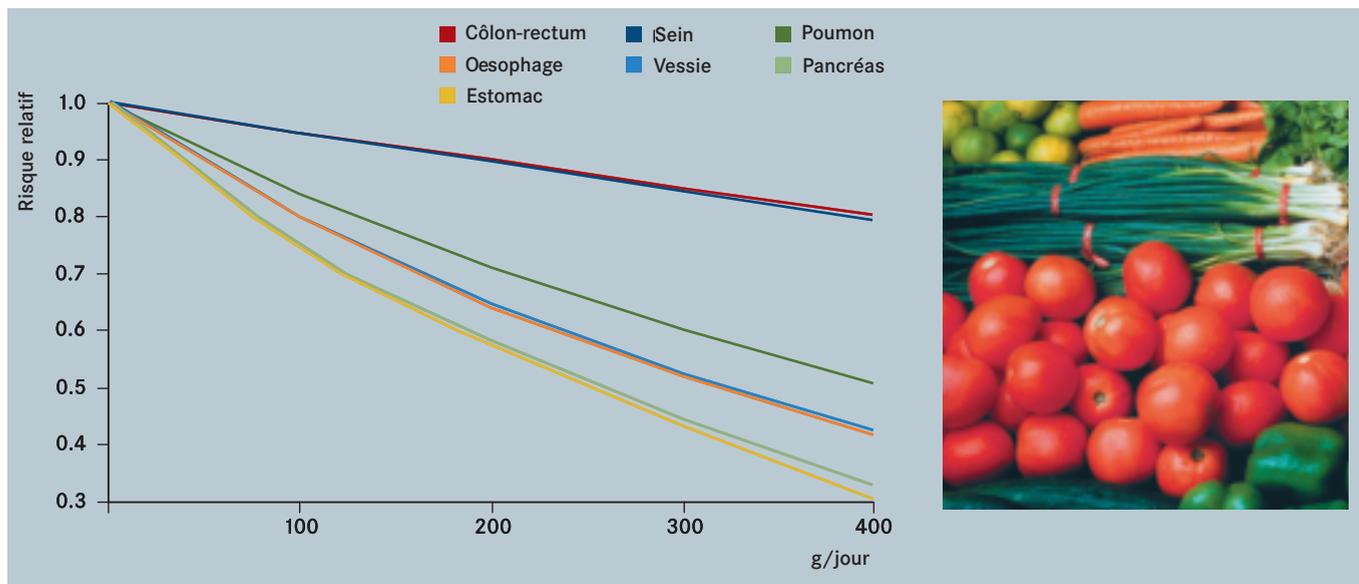


Fig. 2.53 La consommation de fruits est associée à une réduction du risque de cancer (selon le résultat de méta-analyses). Les résultats sont sensiblement identiques pour la consommation de légumes.

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

Le sel et les salaisons

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

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



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

La viande

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

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

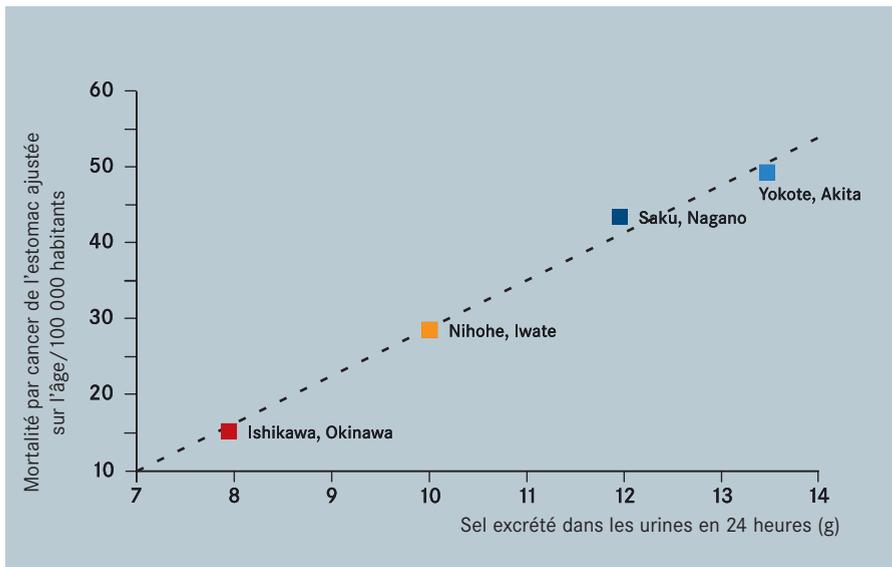


Fig. 2.54 Le taux de mortalité par cancer gastrique ajusté sur l'âge augmente parallèlement à la consommation de sel, comme le montrent les mesures de l'excrétion urinaire de sodium en 24 heures effectuées dans certaines régions du Japon.

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

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

Protides, glucides et lipides

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

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

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

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



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

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



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

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

Les additifs alimentaires

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

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

Les micronutriments

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

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

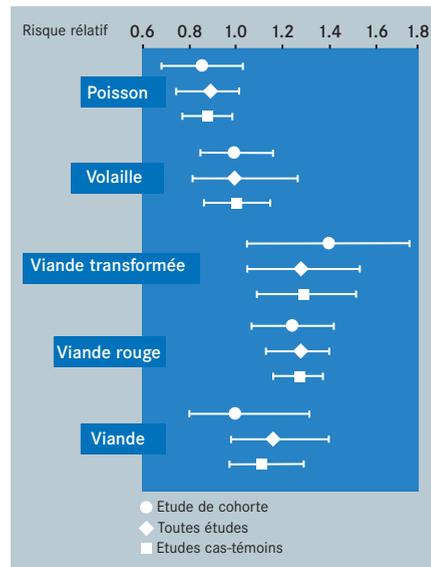


Fig. 2.57 Influence de la consommation de poisson et de différents types de viandes sur le risque relatif de développement d'un cancer colorectal.

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

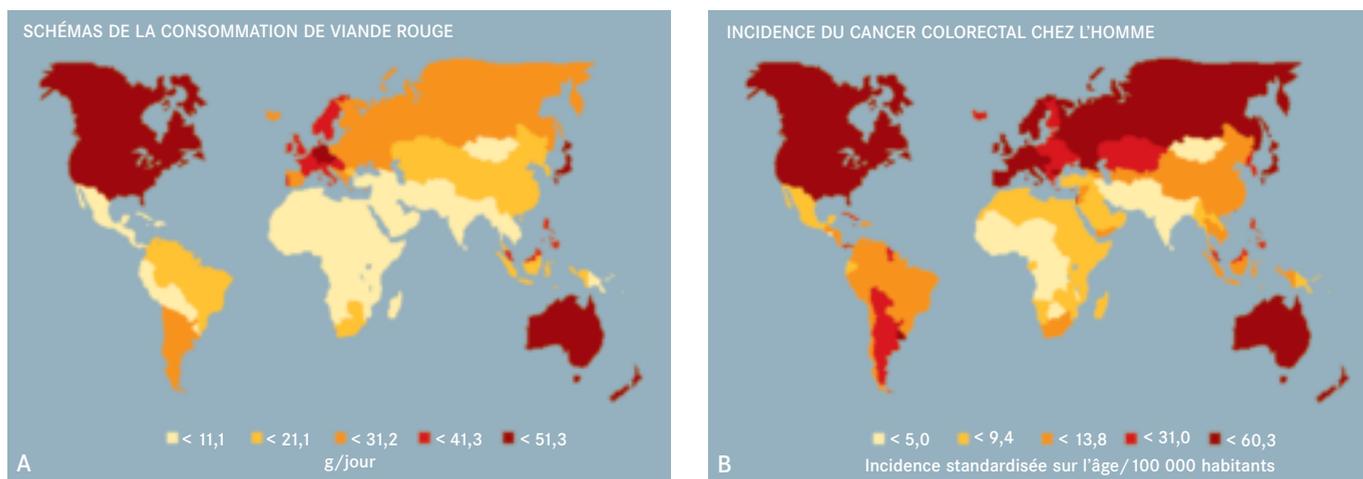


Fig. 2.58 Niveaux mondiaux de (A) la consommation de viande rouge (bœuf, agneau et porc) et relation avec (B) l'incidence du cancer colorectal. La base biologique de la corrélation entre ces deux variables est complexe et encore mal comprise.

SURPOIDS, OBESITE ET ACTIVITE PHYSIQUE

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

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

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

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

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



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

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

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

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

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

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

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

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

L'apport calorique et autres facteurs d'origine alimentaire

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

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

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

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

REFERENCES

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

SITE INTERNET

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

IMMUNODEPRESSION

RESUME

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

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

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

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

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

L'immunodépression à médiation médicamenteuse

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

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

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

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

Tableau 2.19 Immunosuppresseurs associés au développement du cancer

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

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

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

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

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

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

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

L'immunodépression provoquée par les cancérogènes

Comme l'indique le nombre d'affections



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

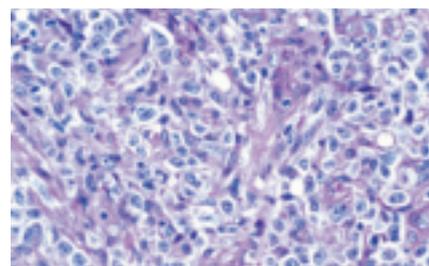


Fig. 2.61 Lymphome B diffus des muscles lisses, positif au virus d'Epstein-Barr, se développant chez un patient atteint d'arthrite rhumatoïde traité avec du méthotrexate.

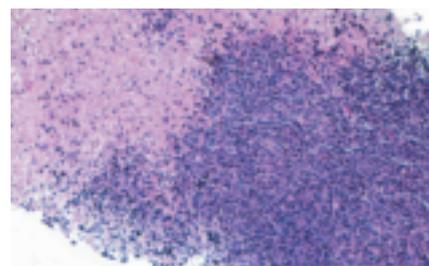


Fig. 2.62 Biopsie du foie montrant un remplacement partiel des hépatocytes par un lymphome B diffus à variante immunoblaste, une pathologie lymphoproliférative consécutive à une transplantation d'organe.

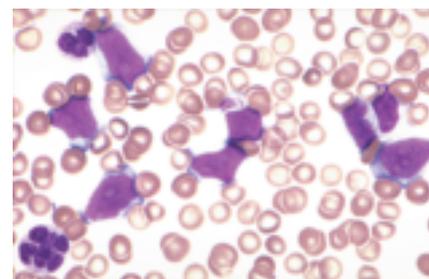


Fig. 2.63 Prélèvement de moelle osseuse d'une leucémie myéloïde se développant chez un patient traité par des agents alcoylants. Remarquer l'augmentation du nombre de basophiles.

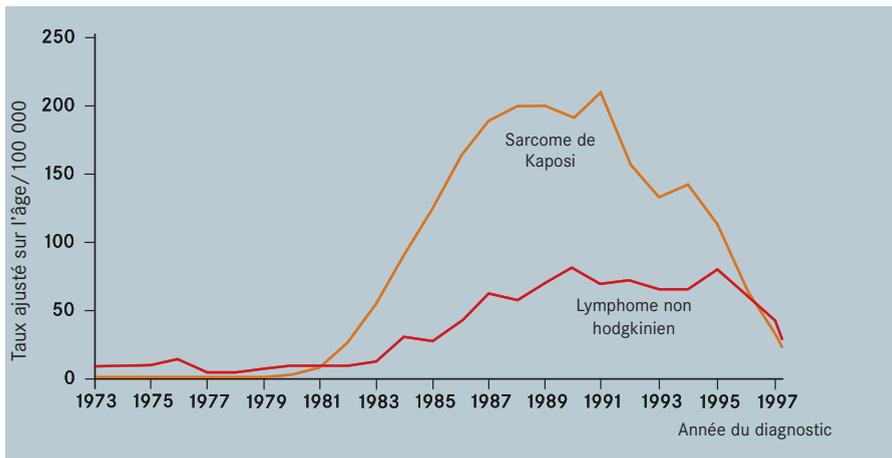


Fig. 2.64 Cancer suite à une immunodépression due à une infection. Incidence annuelle du sarcome de Kaposi et du lymphome non hodgkinien à San Francisco aux Etats-Unis, de 1973 à 1998. L'incidence a connu une forte augmentation entre 1982 et 1990, suite à l'épidémie de SIDA/VIH. Les récentes diminutions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

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

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

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

L'immunodépression provoquée par les agents infectieux

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

REFERENCES

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

SITES INTERNET

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

LES PREDISPOSITIONS GENETIQUES

RESUME

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

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

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

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

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

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

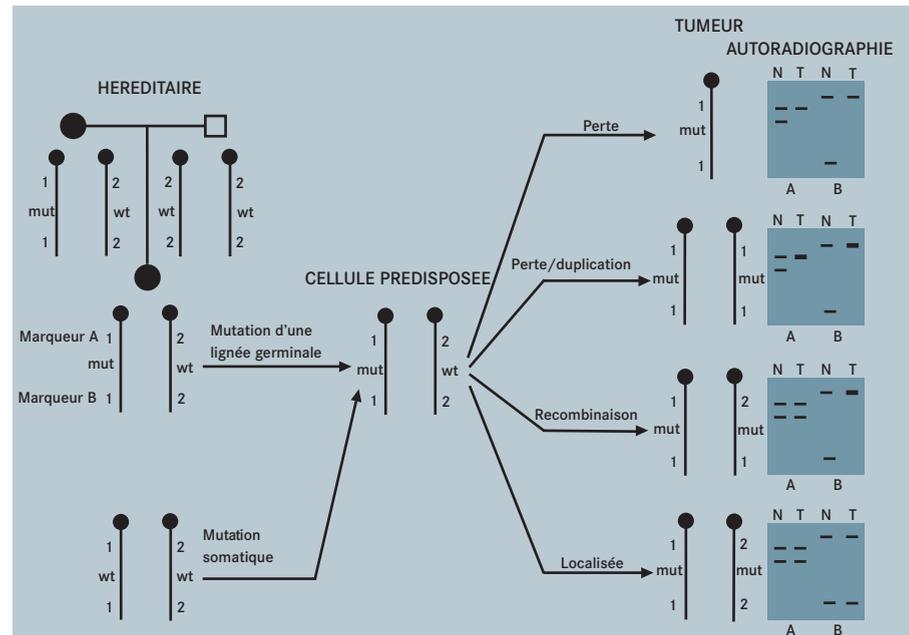


Fig. 2.65 Hypothèse de Knudson, expliquant le développement d'un cancer héréditaire provoqué par l'inactivation d'un gène suppresseur. En raison d'une prédisposition héréditaire, les tumeurs de l'œil (rétinoblastomes) atteignent la plupart du temps les deux yeux des individus ayant hérité d'une mutation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

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

L'interaction entre les gènes et les facteurs environnementaux

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

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

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

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

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

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



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



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

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

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

Les gènes du cancer

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

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

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

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

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

Prévalence, risques et impact des cancers hérédités

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

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

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

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

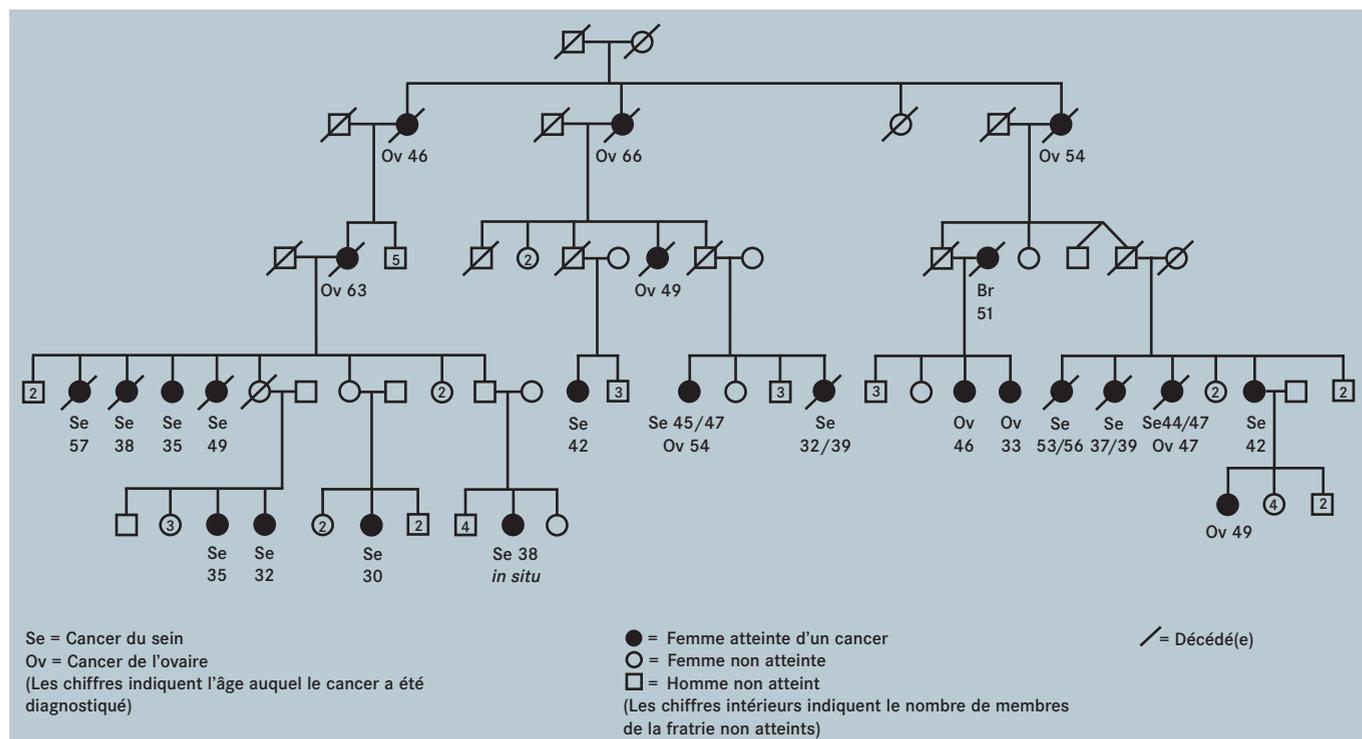


Fig. 2.68 Généalogie d'une famille génétiquement prédisposée aux cancers provoqués par une mutation de lignée cellulaire du gène *BRCA 1*.

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

Les interactions gènes-environnement

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

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

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

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

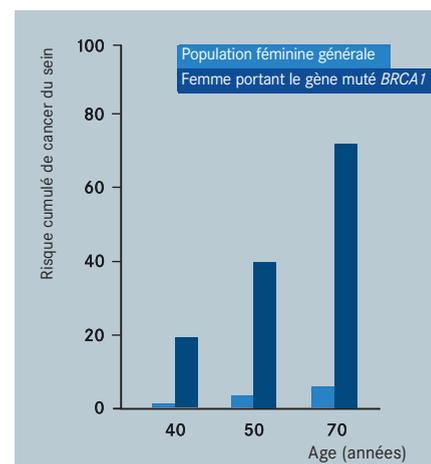


Fig. 2.69 Les femmes porteuses d'une mutation héréditaire du gène *BRCA1* ont un risque beaucoup plus important de développer un cancer du sein.

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

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

REFERENCES

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

SITES INTERNET

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

FACTEURS GENESIQES ET HORMONES

RESUME

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

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

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

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

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

Les contraceptifs oraux

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

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

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

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



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

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

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

Hormonothérapie de substitution chez la femme ménopausée

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

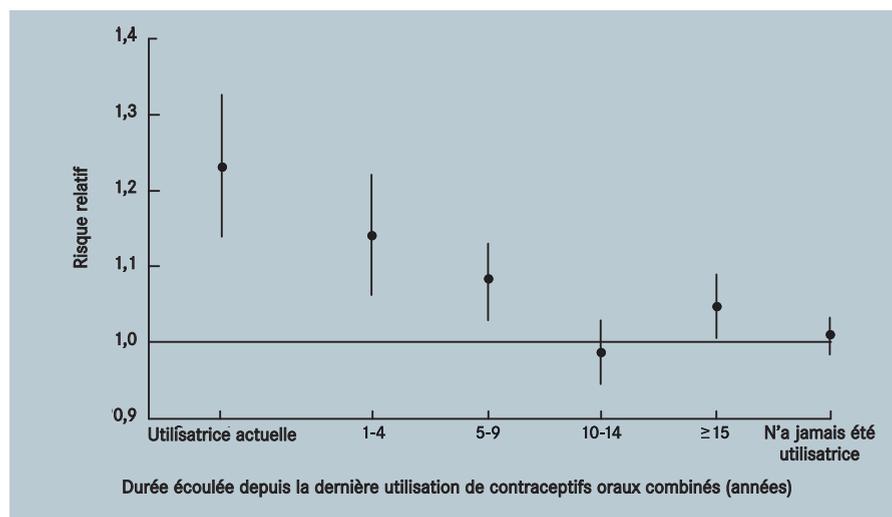


Fig. 2.71 Estimation du risque de cancer du sein en fonction de la durée écoulée depuis la dernière utilisation de contraceptifs oraux combinés, par rapport aux femmes n'ayant jamais eu recours à ces contraceptifs. Données ajustées sur l'âge lors du diagnostic, la parité, l'âge au premier accouchement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

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

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

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

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

Le cancer de la prostate

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

LES PHYTO-ŒSTROGENES ET LA PREVENTION DU CANCER

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

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

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

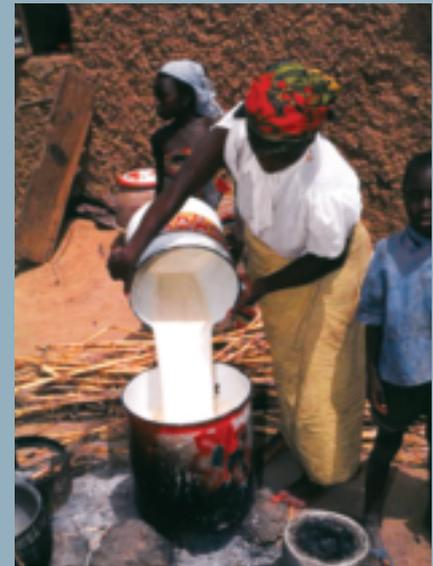


Fig. 2.72 Une femme nigériane faisant bouillir le lait obtenu à partir de graines de soja broyées donnant du lait caillé, qui devient un substitut au fromage traditionnellement fabriqué à partir du lait de vache, plus cher.

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

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

Les mécanismes de la tumorigénèse

Le cancer du sein

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

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

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

L'IGF-1 ET LE CANCER

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

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

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

Le rôle des IGF peut ainsi contribuer à expli-

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

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

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

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

Le cancer de l'endomètre

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

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

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

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

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

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

Le cancer de l'ovaire

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

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

Le cancer de la prostate

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

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

REFERENCES

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

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

SITES INTERNET

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