

LES CANCERS : HASARD OU DESTIN – GUÉRISON OU CHRONICITÉ ?

Y. HUMBLET¹,
M. LAMBERT²

Correspondance :
Pr. Y. Humblet
Université catholique de Louvain
Cliniques universitaires Saint-Luc
Unité d'Oncologie Médicale
Avenue Hippocrate 10
B-1200 Bruxelles

INTRODUCTION

Dans son numéro du 22 octobre 2003, le monde titrait « Cancer : le risque augmente, la mortalité diminue », révélant en France une augmentation de 63% du risque de cancer entre 1980 et 2000 (tableau I), dont 13% liés à l'augmentation de la population, 16% liés au vieillissement, les 34 autres pour-cent correspondant à une vraie augmentation de l'incidence. En théorie, celle-ci doit correspondre soit à une vraie augmentation du risque soit aux progrès du dépistage et des techniques diagnostiques.

	1980	2000	Augmentation
Femmes	73 000	117 000	+ 60%
Hommes	97 000	161 000	+ 66%
Ensemble	170 000	278 000	+ 63%

INCIDENCE

L'incidence du cancer augmente clairement dans le monde au point que des prévisions alarmistes prédisent qu'un garçon sur deux et une fille sur trois naissant aujourd'hui feront un cancer dans leur vie.

Cette incidence varie selon l'âge, les années, le sexe et le lieu.

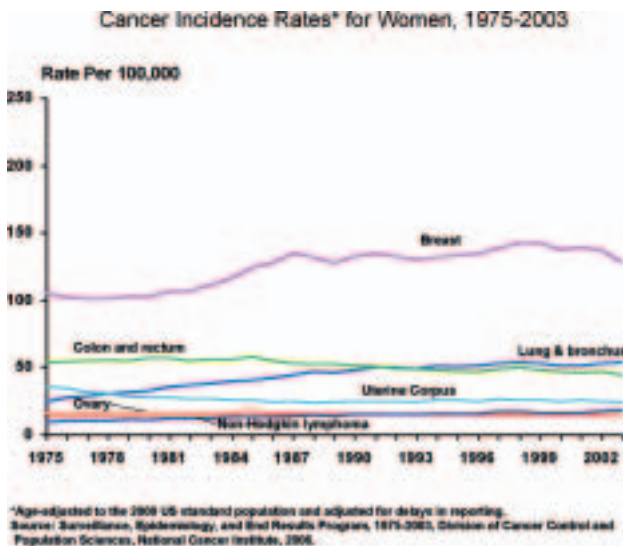
Que le risque de cancer augmente avec l'âge a été démontré de longue date. Cela est particulièrement vrai pour les cancers les plus fréquents : ceux du côlon et du rectum, du sein, du poumon et de la prostate mais cela se vérifie aussi pour d'autres cancers comme par exemple les lymphomes. Certains cancers sont fréquents chez l'enfant et d'autres à l'adolescence.

Si l'on observe l'incidence des cancers les plus fréquents chez la femme entre 1975 et 2003 (figure 1), on constate une augmentation des cancers du sein entre 1982 et 1987, avec une certaine stabilité depuis lors. Le cancer du poumon augmente clairement avec le temps. Les autres cancers sont relativement stables.

¹ Unité d'oncologie médicale

² Service de médecine interne générale

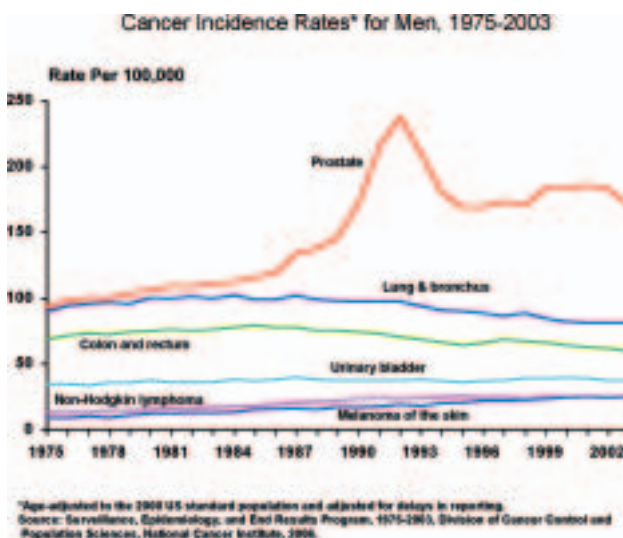
Figure 1



Chez l’homme (figure 2), le fait le plus remarquable est l’accroissement du cancer de la prostate avec un pic très significatif en 1992. En faisant abstraction cependant de ce pic, on constate que l’augmentation est constante malgré tout. Le cancer du poumon quant à lui diminue lentement depuis le début des années 1990, comme le cancer colorectal. L’incidence du mélanome augmente comme celle des lymphomes.

Des études épidémiologiques menées sur différentes races en différents endroits du monde, on peut conclure que l’environnement joue un rôle certain puisque par exemple les Japonais qui développent peu de cancer du côlon au Japon ont un taux proche de celui des Américains quand ils

Figure 2



émigrent aux USA. L’inverse est observé pour le cancer de l’estomac.

ETIOLOGIE

Mais qu’est-ce qui dans l’environnement cause le cancer ? On peut globalement retenir les grandes classes suivantes : les produits chimiques *via* l’alimentation ou la pollution, les agents infectieux qu’il s’agisse de bactéries ou de virus, et les radiations. Pour certains cancers, la cause principale est connue alors que pour d’autres plus rares, dont pourtant le taux augmente (tableau II), les causes restent inconnues.

Cancer	Homme	Femme
Mélanome	+5,9	+4,3
Prostate/sein	+5,3	+2,4
Foie	+4,8	+3,4
Mésothéliome	+4,8	+6,8
Lymphome non-hodgkinien	+3,8	+3,5
Thyroïde	+2,9	+4,8
Rein	+2,7	+3,8
Cerveau et SNC	+2,3	+3,0
Leucémies aiguës	+1,5	+1,0
Pancréas	+1,3	+2,0

Certains facteurs environnementaux sont partiellement évitables comme le tabac, le type d’alimentation, les infections, les radiations, la profession, la pollution. Dans ce sens, il est remarquable que l’incidence du cancer du poumon diminue aux USA chez l’homme depuis le début des années 1990, soit vingt-cinq ans après avoir observé un début de diminution des habitudes tabagiques, alors que chez la femme il semble qu’on atteigne un plateau.

L’hérédité joue un rôle incontestable dans 10 à 15% des cas que l’on retrouve dans des syndromes familiaux connus tels que la polypose familiale en particulier. Les progrès dans ce domaine sont tels que des tests génétiques permettent de désigner les individus à risque et que des règles de dépistage sont élaborées permettant de détecter à temps l’apparition du cancer chez ces individus.

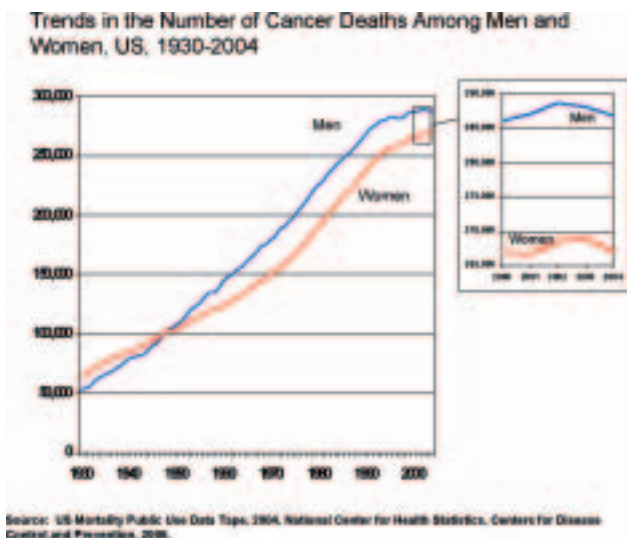
LES PROGRÈS

LA MORTALITÉ

Si l'incidence du cancer augmente, qu'en est-il de la mortalité ? Pour tous les cancers confondus, la survie à cinq ans augmente régulièrement avec le temps (tableau III), passant de 50% en 1975-1977 à 53% en 1984-1986 puis à 66% en 1996-2002. Si on détaille cette survie par type de cancer, on retient que les cancers à la traîne sont les cancers du poumon et les cancers du pancréas dont l'amélioration sur la même période n'est que de 3% (12 à 15% à 5 ans pour le poumon et 2 à 5% pour le pancréas).

La courbe décrite à la figure 3 montre que le nombre de décès par cancer enregistrés aux Etats-Unis semble diminuer aussi bien chez l'homme

Figure 3



que chez la femme aux alentours de 2002. Il avait augmenté d'un facteur 5-6 de manière quasi linéaire entre 1930 et 1990 pour se stabiliser par après et maintenant s'inverser.

A quoi sont dus ces excellents résultats dont nous pouvons nous réjouir sans cependant baisser notre garde ?

Nous n'aborderons pour répondre à cette question ni la prévention ni le dépistage précoce qui sont primordiaux et laisserons à d'autres spécialistes le soin de traiter de la radiothérapie et de la chirurgie.

LA CHIMIOTHÉRAPIE ANTICANCÉREUSE

La chimiothérapie anticancéreuse a été la source des progrès avant l'an 2000. Ainsi la survie à dix ans des patients atteints du cancer du côlon de stade II-III est-elle passée de 45% sans traitement à 56% avec la chimiothérapie MOF puis à 66% avec la chimiothérapie par 5FU – acide folinique. L'ajout tout récemment de l'Oxaliplatine permet une survie dépassant les 70%. Même métastasé, le cancer colorectal peut maintenant être guéri par l'apport des chimiothérapies standards modernes. Dans le même ordre d'idée, la manipulation des doses des cytostatiques a permis d'augmenter le taux de guérison du lymphome de haut degré de malignité de plus de 20% pour atteindre actuellement des taux de plus de 70% à cinq ans.

Les progrès les plus significatifs ont pourtant été obtenus ces dernières années grâce aux avancées de la recherche fondamentale. La leucémie myéloïde chronique est l'exemple le plus significatif. De dix en dix ans depuis 1965 les progrès

TABLEAU III
SURVIE À CINQ ANS DE DIFFÉRENTS CANCERS DURANT TROIS PÉRIODES DIFFÉRENTES

	1975-1977	1984-1986	1996-2002
Tous sites confondus	50	53	66
Côlon	75	79	89
Sein	51	59	65
Leucémie	35	42	49
Bronche et poumon	13	13	16
Mélanome	82	86	92
Lymphome non-hodgkinien	48	53	63
Ovaire	37	40	45
Pancréas	2	3	5
Prostate	69	76	100
Rectum	49	57	66
Vessie	73	78	82

sont nets : la survie médiane qui était de l'ordre de trente mois à l'époque, est passée à quarante-huit mois puis à septante-deux mois pour atteindre pratiquement dix ans entre 1990 et 2000. L'arrivée du Glivec® a révolutionné les résultats : la survie à six ans est maintenant de 95%.

LES FACTEURS DE CROISSANCE ET LEUR RÉCEPTEUR

C'est la découverte des mécanismes du cancer médiés par les récepteurs de membrane qui a permis les plus grandes avancées. C'est sur un de ces récepteurs qu'agit le Glivec. Le blocage de ces récepteurs permet de bloquer la prolifération cellulaire et de libérer les mécanismes d'apoptose. Il diminue le potentiel d'invasion et de métastase des cellules cancéreuses.

Les récepteurs les plus visés par les nouvelles thérapies sont des molécules transmembranaires dont la partie extracellulaire peut être atteinte par des anticorps monoclonaux perfusés par voie intraveineuse tandis que la partie intracellulaire qui possède une activité tyrosine kinase peut être inhibée par de plus petites molécules habituellement administrées par voie orale. Prenons l'exemple du cancer du sein dont les cellules possèdent dans 20% des cas un récepteur appelé Her-2/Neu. Lorsque ce récepteur est stimulé par son ligand, un facteur de croissance, les cellules cancéreuses acquièrent un comportement agressif. A l'inverse, lorsque le récepteur est bloqué soit par un anticorps monoclonal (commercialisé sous le nom d'Herceptin®), soit par un inhibiteur tyrosine kinase appelé Lapatinib (bientôt commercialisé), la croissance cancéreuse est bloquée et la maladie mieux contrôlée.

Un autre mécanisme intéressant, cible de nombreuses recherches, est le blocage de l'angiogénèse. Pour pouvoir grandir, le cancer doit attirer à lui de nouveaux vaisseaux. Les mécanismes qui contrôlent la formation vasculaire sont mieux connus et le blocage de ceux-ci par des anticorps

(Avastin®) ou par des inhibiteurs tyrosine kinase (Nexavar® et Sutent®) permet de bloquer l'évolution de certains cancers. Notons au passage que ces mécanismes qui bloquent les cellules cancéreuses bloquent aussi des mécanismes physiologiques et que ces médicaments ne sont donc pas dénués d'effets secondaires.

L'AVENIR

En 2006, un article publié dans Nature par Laura van 't Veer avait pour titre : « Enabling personalized cancer medicine through analysis of gene-expression patterns ». L'idée sous-jacente est de mieux cerner dans chaque cancer les mécanismes développés par la cellule pour devenir cancéreuse et de cibler ces mécanismes spécifiques pour les bloquer. On pourrait alors adapter le traitement au cas par cas et, par exemple, ne traiter que les cancers agressifs par opposition aux cancers de bon pronostic ou encore choisir le médicament dont le mécanisme d'action est approprié à la cellule cancéreuse visée.

CONCLUSION

Hasard ou destin face au cancer ?

Les gènes dont nous avons hérité, parmi lesquels ceux liés au vieillissement, font partie de notre destin, d'une part, et l'environnement auquel nous sommes exposés a des répercussions inégales sur chacun d'entre nous, d'autre part. Est-ce le hasard ? Notre destinée en est en tout cas la résultante dont nous sommes peu maîtres face au cancer.

Guérison ou chronicité du cancer ?

L'une et l'autre sont de plus en plus vraies suite au dépistage plus adapté, au conseil génétique judicieux et aux progrès thérapeutiques. Le traitement personnalisé du cancer est un espoir réaliste à notre portée.