

Quels objectifs pour quelles maladies ? La notion de prévention est-elle applicable en cancérologie ?

Is cancer a preventable disease?

Mots-clés : Cancer – Prédiction – Habitudes de vie – Prévention ciblée – Inflammation chronique.

Keywords: *Cancer – Prediction – Lifestyle factors – Targeted prevention – Chronic inflammation*

É. Luporsi*

En 2008, dix millions de personnes à travers du monde auront un diagnostic de cancer, maladie que l'on pensait pouvoir prévenir il y a quelques années. Seuls 10 à 15 % des cancers peuvent être attribués à des désordres génétiques, ce qui fait suspecter que 85 à 90 % seraient d'origine environnementale et liés à des habitudes de vie. Les facteurs liés aux habitudes de vie incluent tabac, alimentation (aliments frits, viande rouge), alcool, exposition au soleil, polluants environnementaux, infections, stress, obésité et activité physique.

Les morts liées au cancer montrent que 25 à 30 % sont dues au tabac, 30 à 35 % à l'alimentation, 15 à 20 % aux infections, et les 25 % restants aux autres facteurs tels que radiations, stress, activité physique, polluants environnementaux... Par ailleurs, le vieillissement intervient également dans l'apparition du cancer.

Ainsi, la prévention du cancer passe par l'arrêt du tabac, une alimentation riche en fruits et légumes, une consommation modérée d'alcool, une restriction calorique, de l'exercice physique, une absence d'exposition directe au soleil à certaines heures de la journée, une consommation minimale en viande, une alimentation riche en céréales, des vaccinations et des dépistages réguliers.

L'inflammation est certainement un lien entre les agents cancérogènes et les facteurs qui causent le cancer. Le cancer est une maladie qui peut être prévenue s'il y a

* Centre Alexis-Vautrin, Vandœuvre-les-Nancy.

changement des habitudes de vie. L'activité très productrice de la recherche génétique donne lieu à la découverte régulière de nouveaux gènes, ce qui entraîne une confiance exagérée dans les possibilités thérapeutiques. L'aventure de la génétique est un domaine passionnant, mais il faut être conscient des limites actuelles de cette révolution génétique. L'environnement a un rôle important, les études sur les enfants des femmes asiatiques sont probantes, la génération suivante prenant le taux de cancers du pays dans lequel ils migrent [1, 2]. Par ailleurs, la concordance des cancers du sein chez les vraies jumelles n'est que de 20 % [3, 4]. les interactions gènes/environnement sont actuellement la piste la plus solide [5-8].

Quelques définitions

La prévention est l'ensemble des mesures prises pour prévenir un danger, un risque, un mal, pour l'empêcher de survenir. C'est l'ensemble des moyens médicaux et médico-sociaux mis en œuvre pour empêcher l'apparition, l'aggravation et l'extension des maladies ou leurs conséquences à long terme. La prévention proprement dite consiste à :

- limiter le risque : il s'agit de mesures visant à prévenir un risque en supprimant ou en réduisant la probabilité d'apparition du phénomène. La cindynique est la science multidisciplinaire qui étudie le risque. Ses objectifs sont les suivants : comment identifier le risque, comment le mesurer, quelles en sont les conséquences, comment le contourner ? Cette science utilise souvent la notion d'"événement non souhaité" et d'"effet pervers". Le comportement à risque débouchant rarement sur un événement, on a donc souvent l'impression que ce comportement est inoffensif ;
- prévoir des mesures pour combattre la maladie si celle-ci survient : c'est la prévision ;
- prévoir des mesures visant à limiter l'étendue et/ou la gravité des conséquences d'un phénomène sans en modifier la probabilité d'apparition : c'est la protection.

La prévention en médecine

Les moyens de la prévention

La vaccination a été l'action la plus efficace pour empêcher le nombre de victimes par infection. Aux États-Unis [9], les causes de mort prématurée sont estimées à 40 % pour celles qui tiennent au comportement personnel, à 30 % pour les prédispositions génétiques, à 15 % pour les circonstances sociales, à 10 % pour la carence de soins médicaux, et à 5 % pour les expositions environnementales. Le comportement individuel (hygiène de vie et réduction de la prise de risque) est donc essentiel. En 1974, à propos de la santé des Canadiens, Marc Lalonde [10] mentionnait "la pollution de l'environnement, la vie en milieu urbain, le manque d'exercice, l'abus d'alcool, du tabac et des drogues, et enfin, les habitudes alimentaires qui sont axées davantage sur la satisfaction des sens que sur les besoins du corps humain" comme facteurs de risque de cancer.

Deux éléments sont importants dans la prévention :

- l'information, qui permet d'influer sur les comportements et peut-être de diminuer le risque ;
- la sensibilisation, première étape de l'information et qui consiste à faire comprendre aux personnes quel est le risque et pourquoi il est utile de maîtriser et de changer son comportement : le risque est donc un danger potentiel qui lui-même est une maladie potentielle. Le risque n'est souvent pas perçu comme tel, mais il peut bel et bien mener à la maladie. Là intervient toute la difficulté de la sensibilisation.

La notion de bénéfice/risque est de plus en plus répandue en médecine ; la prise de décision s'appuie sur une analyse coût/gain au sens large et non pas financier. La médecine prédictive prévoit le risque, la médecine préventive prévient le risque.

Les différents types de prévention

Classiquement, on distingue :

- la prévention primaire, qui vise à éviter la maladie chez la personne n'ayant jamais été malade ; en cancérologie, cela signifie réduire l'apparition de nouveaux cas. En agissant en amont, ce type de prévention empêche l'apparition de la maladie et utilise l'information et l'éducation auprès de la population ;
- la prévention secondaire vise en cancérologie à dépister la maladie plus tôt dans les populations ayant un risque important, ou hors cancérologie à diminuer les suites et la gravité de la maladie chez un patient ayant déclaré la maladie. Il s'agit de diminuer la prévalence d'une maladie, donc de réduire la durée d'évolution ;
- la prévention tertiaire cherche à empêcher les complications ou les rechutes : il s'agit de l'ensemble des actes destinés à diminuer la prévalence des récives dans la population. Cette prévention agit en aval du traitement pour éviter les rechutes ;
- la prévention quaternaire est l'ensemble des traitements palliatifs donnés par les professionnels de la santé et consiste en l'accompagnement du mourant.

En cancérologie, par exemple, la prévention primaire consiste à informer les populations de l'effet du soleil sur l'apparition des mélanomes ou à informer sur le risque génétique pour réduire l'apparition de nouveaux cas de cancer. La prévention secondaire consiste par exemple dans le dépistage du cancer du sein. La chimiothérapie et l'hormonothérapie adjuvantes relèvent de la prévention tertiaire, et les soins palliatifs de la prévention quaternaire.

Les difficultés de la prévention

La prévention est complexe pour plusieurs raisons :

- les causes sont parfois peu évidentes : de nombreuses études épidémiologiques avec un suivi long ont été nécessaires pour établir le risque relatif du tabac et maladies cardio-vasculaires. Si le risque tabac/cancer du poumon est clair, on ne peut exclure la notion de risque génétique vis-à-vis du comportement tabagique ;

- l'efficacité de la prévention est généralement faible, s'agissant souvent d'une réduction du risque et non pas de son abolition (seule la vaccination permet parfois d'exclure la maladie) ;
- l'évaluation des résultats de la prévention est difficile à réaliser (des études interventionnelles sont nécessaires) ;
- le coût et la longueur des études sont des facteurs limitants ;
- l'information est essentielle et nécessite une mobilisation importante (professionnels, médias, campagnes d'information).

Les facteurs réduisant le risque de cancer

1. Une meilleure hygiène de vie, en augmentant la consommation de fruits et légumes (800 g/jour, soit 5 portions) : ils contiennent des antioxydants, limitent les apports de graisses et de sucres. L'OMS [11] estime qu'un apport suffisant en fruits et légumes permettrait de réduire de 3 millions les décès dus au cancer et aux maladies cardio-vasculaires, avec en particulier une diminution des cancers colorectaux.
2. Préparer ses repas en évitant les additifs des industriels agroalimentaires, qui augmentent ainsi le poids de leurs produits.
3. Avoir une activité physique minimale équivalente à une demi-heure de marche par jour, ou en pratiquant régulièrement un sport.
4. Cesser la consommation de tabac et diminuer la consommation d'alcool.
5. Éviter les expositions excessives au soleil l'été, en particulier dans l'enfance et au moment de la puberté.

Les hypothèses actuelles

Dans son article, Anand [12] émet l'hypothèse de la piste immunitaire dans la genèse du cancer et le lien entre thérapeutique anticancéreuse, en particulier antiangiogénique, et diminution des marqueurs de l'inflammation, en particulier NF-Kappa B (NF-KB). Les études répertoriées dans cet article de revue montrent que les facteurs liés au mode de vie qui favorisent le cancer (agents carcinogènes) et ceux qui les préviennent (agents chemopréventifs) sont liés par leur impact sur les médiateurs de l'inflammation chronique (cytokines, enzymes du stress oxydant et molécules d'adhésion).

Parmi ces médiateurs, le facteur de transcription NF-Kappa B joue un rôle clé :

- il régule l'expression des produits de ces différents gènes de l'inflammation ainsi que de nombreux autres gènes impliqués dans le contrôle de la survie cellulaire : apoptose, prolifération et angiogenèse. Dans de nombreux cancers, les phénomènes inflammatoires précèdent la tumorigenèse ;
- la plupart des carcinogènes liés au mode de vie (tabac, alcool, obésité, agents infectieux, radiations...) sont des activateurs connus de NF-KB. L'activation constitutive de NF-KB est rencontrée dans la plupart des cancers, et cette activation est liée à la chimiothérapie et à la radiorésistance ;

– les agents ayant prouvé leur efficacité en matière de chimioprévention sont connus pour être des répresseurs de NF-KB ; or, la répression de NF-KB stoppe la prolifération tumorale, induit l'apoptose et inhibe l'invasion et l'angiogénèse.

Ainsi, les inhibiteurs de tyrosine kinase et les anticorps monoclonaux dirigés contre des récepteurs à activité tyrosine kinase, de par leur action sur la signalisation intracellulaire, sont des inhibiteurs potentiels de NF-KB. Leur mode d'action passe par conséquent par les mêmes mécanismes que certains agents de chimioprévention.

Les modifications des habitudes de vie permettraient de diminuer le risque inflammatoire ; le tabac et l'alimentation seraient responsables de 60 à 70 % des cancers. Des études en faveur du rôle des facteurs environnementaux montrent le rôle néfaste des fines particules d'hydrocarbure dans la pollution atmosphérique, particules émises par les usines et les automobiles ; désormais, il est tout à fait admis qu'une proportion non négligeable de cancers pulmonaires (5 à 15 %) sont dus à la pollution atmosphérique. Les études sur la dangerosité des dioxines sont actuellement contradictoires.

Il existerait un équilibre entre les facteurs proangiogéniques, qui favorisent les formations d'états précancéreux, et les facteurs antiangiogéniques qui permettrait de lutter contre cette inflammation. Les conséquences de l'immunité anticancer de l'homme sont liées à une balance angiogénique favorable. Les facteurs génétiques sont sûrement à l'œuvre également et jouent un rôle important. On estime que que 80 % des cancers pourraient ainsi être évités en modifiant simplement le comportement et en adoptant de meilleures habitudes de vie : cesser de fumer, manger équilibré, faire de l'exercice et éviter l'exposition au soleil.

Cependant, l'épidémiologie est une science difficile à interpréter [13] : une meilleure connaissance des mécanismes de la cancérogénèse, du fait du développement récent de nouvelles molécules, devrait permettre une réflexion appropriée sur les moyens futurs de prévention.

Conclusion

La prise de conscience dans les bibliographies récentes de la modification du comportement est certainement un point positif à retenir. La prévention doit être prise en compte pour la cancérologie au-delà du dépistage. Dans les années à venir, nous allons certainement nous orienter vers des concepts de prévention personnalisée, tenant compte de la présence de certaines modifications des gènes. L'interaction entre gènes et environnement est essentielle à prendre en considération. Ainsi, la médecine prédictive tiendra compte des "données de destinée", mais la liberté restera toujours la particularité individuelle de la prévention.

Références bibliographiques

- [1] Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. *The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk.* *Nat Rev Cancer* 2004;4:519-27.
- [2] Wiencke JK. *Impact of race/ethnicity on molecular pathways in human cancer.* *Nat Rev Cancer* 2004;4:79-84.
- [3] Hamilton AS, Mack TM. *Puberty and genetic susceptibility to breast cancer in a case-control study in twins.* *N Engl J Med* 2003;348:2313-22.
- [4] Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK et al. *Environmental and heritable factors in the causation of cancer : analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark and Finland.* *N Engl J Med* 2000;343:78-85.
- [5] Loeb KR, Loeb LA. *Significance of multiple mutations in cancer.* *Carcinogenesis* 2000;21:379-85.
- [6] Hahn WC, Weinberg RA. *Modelling the molecular circuitry of cancer.* *Nat Rev Cancer* 2002;2:331-41.
- [7] Mucci LA, Wedren S, Tamimi RM et al. *The role of gene-environment interaction in the aetiology of human cancer: examples from cancers of the large bowel, lung and breast.* *J Intern Med* 2001;249:477-93.
- [8] Czene K, Hemminki K. *Kidney cancer in the Swedish Family Cancer Database: familial risks and second primary malignancies.* *Kidney Int* 2002;61:1806-13.
- [9] Schroeder SA. *We can do better: improving the health of the american people.* *N Engl J Med* 2007;357:1221-8.
- [10] Lalonde M. *Nouvelle perspective de la santé des Canadiens.* Ministère des approvisionnements et services du Canada (1974), p. 5 (http://www.hc-sc.gc.ca/hcs-sss/alt_formats/hpb-dgps/pdf/pubs/1974-lalonde/lalonde_f.pdf).
- [11] http://www.populationdata.net/docs/rapport_sante_monde_2002_OMS.pdf
- [12] Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram C et al. *Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes.* *Pharm Res* 2008;25(9):2097-116 (Epub 2008 Jul 15).
- [13] Boffetta P, McLaughlin JK, La Vecchia C et al. *False-positive results in cancer epidemiology: a plea for epistemological modesty.* *J Natl Cancer Inst* 2008;100(14):988-95 (Epub 2008 Jul 8. Review).