

Le rôle du mode de vie et de l'environnement

Il existe trois types de facteurs de risque du cancer : ceux modifiables par l'individu (consommation de tabac, alimentation...), ceux nécessitant une intervention collective (réglementation de l'accès aux agents cancérigènes) et ceux qui échappent à toute action (facteurs génétiques). Des programmes de santé publique efficaces pourraient réduire de moitié le nombre de cancers.

La recherche des facteurs de risque et/ou de prévention des pathologies est la raison d'être de l'épidémiologie. Pour situer l'importance de l'épidémiologie étiologique, une phrase du professeur Jean Bernard est particulièrement adaptée. Celui-ci écrit, en effet, en 1988 : « *J'ai depuis longtemps considéré que la recherche des causes était, dans l'étude des maladies, une voie royale* ». Cet exercice de quête de la vérité dans le cadre du cancer est difficile puisqu'il s'agit

d'une maladie plurifactorielle. Le rôle des études de type expérimental mais surtout non expérimental, qu'il s'agisse d'enquêtes de cohorte, cas-témoin ou plus récemment hybrides est de s'efforcer notamment de quantifier la part relative de la génétique et des facteurs liés au mode de vie et à l'environnement. L'épidémiologie est la seule discipline permettant d'aboutir à de tels résultats.

Les principaux facteurs de risque du cancer peuvent être répartis en trois catégories : ceux modifiables au niveau individuel, ceux pour lesquels une intervention collective de type législatif est nécessaire et enfin ceux sur lesquels nous ne pouvons pas, à l'heure actuelle, intervenir.

Tabac

Le tabac est un cancérigène reconnu [6, 7] qui entraîne chaque année dans le monde environ 3,5 millions de décès et au moins 1,5 million de nouveaux cas de cancer. Il est responsable de la quasi-totalité des cancers du poumon, d'une bonne partie des cancers de la vessie, du rein et du pancréas ainsi, surtout en association avec l'alcool, que d'une partie des cancers du larynx, pharynx, oesophage et cavité buccale. Enfin, chez la femme,

Principaux facteurs de risque du cancer

Modifiables au niveau individuel

Tabac
Alcool
Alimentation
Exposition au soleil
Obésité
Manque d'exercice physique
Hormones exogènes
Vie sexuelle et reproductive
Infection virale, bactérienne ou parasitaire

Modifiables au niveau collectif

Expositions à des cancérigènes reconnus sur le lieu de travail et dans l'environnement général, par exemple :
- radiations ionisantes
- cancérigènes chimiques

Non actuellement modifiables

Âge
Génétique
Terrain hormonal endogène

D^r Annie J. Sasco
Chercheur Inserm, chef de l'unité d'épidémiologie pour la prévention du cancer, Centre international de recherche sur le cancer

le risque de cancer du col de l'utérus est légèrement augmenté chez les fumeuses. Le risque est influencé par la quantité de tabac utilisée quotidiennement mais encore plus par la durée du tabagisme dont l'effet est surtout pour le cancer du poumon extrêmement net. Le type de tabac (blond ou brun, avec ou sans filtre, normal ou léger) module aussi le risque mais de toute façon il est clair qu'il n'existe aucun produit dérivé du tabac qui soit dénué d'effets néfastes pour la santé. Cette conviction est renforcée par la démonstration de l'impact, certes faible mais bien présent, du tabagisme passif sur la survenue de cancer du poumon chez les non-fumeurs.

Parmi les connaissances nouvelles sur le cancer du poumon, il faut noter l'augmentation progressive nette de certaines formes histologiques comme les adénocarcinomes. Au niveau des arguments avancés, le rôle des cigarettes dites légères doit être exploré. Ceci est d'autant plus nécessaire que lors d'une étude comparant aux États-Unis la mortalité par cancer du poumon des sujets fumeurs à deux époques successives, le taux après ajustement pour la quantité fumée a augmenté au lieu de diminuer, ce qui pourrait s'expliquer par une plus grande nocivité des cigarettes dites légères qui, dans beaucoup de pays, ont peu à peu gagné une large part du marché, bien que l'on ne puisse pas exclure à l'heure actuelle d'autres déterminants potentiels comme un âge plus précoce de début. Les études récentes montrent aussi qu'à quantité fumée égale les femmes ont une plus grande susceptibilité de faire un cancer du poumon que les hommes.

D'un point de vue de santé publique, le message face au tabac doit être extrêmement clair. Tous les efforts doivent viser à une élimination, en limitant l'initiation au tabagisme de jeunes et en aidant les fumeurs à arrêter leur consommation. L'étude de la susceptibilité génétique, qu'il s'agisse de profils enzymatiques de type CYP2D6, P4502D6, CYP1A1 ou de gènes suppresseurs de tumeur comme le p53 ou encore de mutations spécifiques du locus HPRT, peut présenter un intérêt scientifique mais il serait illusoire à l'heure actuelle de bâtir là-dessus des espoirs de prévention individualisée.

Alcool

L'alcool pur n'est pas un cancérigène chez l'animal mais par contre augmente de façon considérable les risques de cancer dans l'espèce humaine [8]. Il est associé aux tumeurs des voies aérodigestives supérieures (pharynx, larynx, œsophage) avec une interaction très forte avec le tabac. Chez la femme, l'alcool est associé à une légère augmentation du cancer du sein.

Il faut noter que l'importance relative du tabac et de l'alcool dans le fardeau induit de cancers varie d'un pays à un autre. Ainsi si un classement des pays est effectué dans la population masculine d'Europe de l'Ouest en fonction du taux d'incidence décroissant d'une part du cancer du poumon et d'autre part des cancers de la cavité buccale, pharynx, larynx et œsophage, la France

est en première position pour les cancers de voies aérodigestives supérieures et en cinquième pour le poumon.

Alimentation

Dans nos pays, il est estimé qu'environ un tiers des cancers sont liés à l'alimentation. Un déséquilibre du bilan énergétique dans le sens d'un excès d'apport calorique par rapport aux dépenses physiques, est un facteur de risque pour les cancers hormonodépendants du sein, de l'endomètre et de la prostate ainsi que pour le cancer du côlon dans les deux sexes. Le rôle des lipides alimentaires totaux est controversé mais leur excès, surtout pour les produits d'origine animale, est impliqué dans la survenue des cancers colo-rectaux, de la prostate et du sein. Dans certaines régions du monde, des aliments spécifiques ont parfois été mis en cause, comme par exemple le poisson séché cantonnais dans la survenue du cancer du nasopharynx en Chine du Sud-Est ou la consommation de maté dans le cancer de l'œsophage en Amérique latine. Enfin, il faut citer le rôle de la contamination par des moisissures (aflatoxines) des arachides en Afrique, responsable d'une partie des cancers du foie, en interaction avec les virus des hépatites. Des questions se posent, mais pour le moment sans réponse précise, sur le rôle éventuel des résidus de pesticides, en particulier ayant une activité xéno-œstrogénique dans les aliments. De la même façon, la contamination des viandes par des œstrogènes ou autres produits hormonaux demanderait à être mieux étudiée.

Sur un plan plus positif, il faut citer l'effet protecteur d'une consommation importante en fruits et légumes frais. Cela est retrouvé pour les cancers du poumon, des voies aérodigestives supérieures, et de façon moins marquée du côlon et rectum, de l'estomac et enfin du sein et de la prostate.

Autres facteurs de risque modifiables au niveau individuel

En lien avec l'alimentation, il faut noter le rôle néfaste joué par une activité physique trop restreinte. Ce dernier élément, en association surtout avec l'obésité, est un facteur de risque pour le cancer du sein en post ménopause et pour le cancer de la prostate. Les mécanismes précis d'action de l'alimentation ou de l'obésité ne sont pas élucidés mais il semble qu'une hyperœstrogénie relative représente un facteur de risque pour le cancer du sein, que celle-ci soit d'origine endogène ou exogène. Pour cette dernière, il faut noter un risque légèrement augmenté de cancer du sein pour les femmes ayant utilisé pendant de nombreuses années des contraceptifs oraux, surtout à un âge précoce et avant toute grossesse, de même que pour les femmes prenant pendant de nombreuses années un traitement hormonal substitutif de la ménopause. Ceci rappelle le risque augmenté de cancer de l'endomètre en lien avec une œstrogénothérapie isolée [9].

En lien avec ce qui était mentionné ci-dessus pour l'alimentation et notamment face à l'augmentation des cancers hormonodépendants et en particulier du cancer du sein, il convient d'appliquer avec force le principe de précaution. Nos connaissances sur le rôle des hormones, dont les œstrogènes, dans la survenue du cancer du sein et de façon plus générale leurs capacités de perturbateurs de l'équilibre hormonal permettent de recommander leur élimination de notre environnement qu'elles soient utilisées comme pesticides ou à titre d'inducteurs de croissance chez l'animal.

En plus de la vie reproductive, en partie sous contrôle hormonal, la vie sexuelle peut également jouer un rôle dans la survenue de certains cancers. C'est le cas en particulier de cancers liés à des infections virales et en premier lieu du risque de cancer du col de l'utérus lié à l'infection par les virus du papillome humain transmissibles par voie sexuelle [10].

D'autres virus ont été associés de façon nette au cancer. Il faut citer notamment les virus de l'hépatite B et C, et le cancer primitif du foie [11], le virus de l'immunodéficience humaine et certains autres rétrovirus, associés notamment au Kaposi et aux lymphomes non-Hodgkiniens en excès dans le syndrome d'immunodéficience acquise [12], le virus d'Epstein-Barr et certains virus de l'herpès, particulièrement impliqués dans les cancers du nasopharynx et le lymphome de Burkitt, particulièrement prévalents dans certains pays en voie de développement [13].

En ce qui concerne des agents biologiques autres que les virus, là encore largement plus présents dans les pays en développement, il faut citer les schistosomes, dans le cancer de la vessie, l'*opisthorchis viverrini* et le cancer des voies biliaires et l'*helicobacter pylori* et le cancer de l'estomac [14].

Facteurs de risque modifiables au niveau collectif

De multiples agents, physiques, chimiques et biologiques, ont été reconnus comme cancérigènes [15]. Le Centre international de recherche sur le cancer évalue dans le cadre d'un programme spécifique la cancérigénicité de divers produits, selon une méthodologie stricte. Cette information est portée à la connaissance du public mais surtout des gouvernements. Ce sont en effet eux qui sont à même de prendre les mesures, notamment législatives, qui s'imposent pour interdire ou réglementer l'exposition à des cancérigènes reconnus. Deux aspects doivent être distingués : celui de la présence de cancérigènes dans le milieu professionnel (population concernée réduite mais risque parfois élevé) et celle des cancérigènes dans l'environnement général (population concernée très vaste mais risque le plus souvent extrêmement faible).

Il n'est pas possible de reprendre ici la totalité des facteurs dont la cancérigénicité a été démontrée. Ceux pour lesquels la cancérigénicité pour l'espèce humaine est démontrée (groupe 1 des monographies du Circ) sont indiqués dans le tableau ci-contre. Ils comportent

Agents cancérigènes pour l'espèce humaine

(groupe 1 des monographies du Circ)

Aflatoxines, mélanges naturels
 Amiante
 Amino-4 biphényle
 Arsenic et ses composés
 Azathioprine
 Benzène
 Benzidine
 Béryllium et ses composés
 N, N-Bis (chloro-2 éthyl) naphtylamine-2 (Chlornaphazine)
 Bis (chlorméthyl) éther et chlorométhyl méthyléther (qualité technique)
 Butanediol-1,4 diméthanésulfonate (Busulphan ; Myleran)
 Cadmium et ses composés
 Chlorambucil
 (Chloro-2 éthyl) -1 (méthyl-4 cyclohexyl) -3 nitroso-urée (Méthyl CCNU ; Sémustine)
 Chlorure de vinyle
 Ciclosporine
 Composés du chrome hexavalent (CrVI)
 Composés du nickel
 Contraceptifs oraux combinés
 Contraceptifs oraux séquentiels
 Cyclophosphamide
 Diéthylstilboestrol
 Erionite
 Œstrogénothérapie de la femme ménopausée
 Œstrogènes non stéroïdiens
 Œstrogènes stéroïdiens
 Gaz moutarde (moutarde soufrée)
Helicobacter pylori (infection à)
 Melphalan
 Méthoxy-8 psoralène (Méthoxsalène) avec irradiation aux ultraviolets A
 MOPP (traitement associé utilisant moutarde azotée, vincristine, procarbazine et prednisone) et autres
 chimiothérapies associées utilisant des agents alcoylants
 Naphtylamine-2
Ophisthorchis viverrini (infestation à)
 Oxyde d'éthylène
 Radon et ses produits de désintégration
 Rayonnement solaire
Schistosoma haematobium (infestation à)
 Silice cristalline (inhalée sous forme de quartz ou de cristobalite de source professionnelle)
 Talc contenant des fibres asbestiformes
 Tamoxifène
 Tétrachloro-2, 3, 7, 8 dibenzo-*para*-dioxine
 Thiotépa
 Tréosulfan
 Virus d'Epstein-Barr
 Virus de l'hépatite B (VHB) (infection chronique par le)
 Virus de l'hépatite V (VHC) (infection chronique par le)
 Virus de l'immunodéficience humaine de type 1 (VIH 1) (infection par le)
 Virus du papillome humain de type 16 (VPH 16)
 Virus du papillome humain de type 18 (VPH 18)
 Virus humain de la leucémie à cellules T, type I (HTLV-I)

Agents cancérigènes pour l'espèce humaine (groupe 1 des monographies du Circ)

Mélanges	Expositions professionnelles
Boissons alcooliques	Aluminium (production d')
Brais de houille	Auramine (fabrication d')
Chique de bétel avec tabac	Brouillards d'acides minéraux forts contenant de l'acide sulfurique (exposition professionnelle)
Fumée de tabac	Caoutchouc (industrie du)
Goudrons de houille	Charbon (gaséification)
Huiles de schiste	Chaussures (fabrication et réparation)
Huiles minérales, peu ou non raffinées	Coke (production de)
Mélanges analgésiques contenant de la phénacétine	Fonderie de fonte et d'acier
Poisson salé (façon chinoise)	Hématite (extraction souterraine avec exposition concomitante au radon)
Poussière de bois	Isopropanol (fabrication de l') (procédé à l'acide fort)
Produits du tabac non fumé	Magenta (fabrication du)
Suies	Meubles (fabrication) et ébénisterie, peintres (exposition professionnelle)

aussi bien des agents chimiques spécifiques, comme le benzène ou l'amiante, que des mélanges complexes tels que les brais de houille, les suies ou la fumée de tabac ou des circonstances d'exposition associées à une profession comme la production d'aluminium ou l'industrie du caoutchouc. De façon récente, l'évaluation a également porté sur des facteurs physiques, comme le rayonnement solaire, ou biologiques. De nombreuses questions restent encore posées telles que l'impact des champs électromagnétiques ou les effets de la pollution sur la santé humaine.

Facteurs de risque non actuellement modifiables

Pour le moment, ils sont essentiellement représentés par les facteurs génétiques. Pour un petit nombre de cancers, nous sommes capables d'identifier des sujets à très haut risque pour cause de mutation génétique spécifique. C'est le cas en particulier des femmes porteuses de BRCA1 ou 2 à haut risque de cancer du sein. Pour autant, nous ne savons pas encore de façon fiable proposer une démarche de prévention adaptée à ces femmes. Dans l'état actuel de nos connaissances et de nos possibilités thérapeutiques, la question éthique du dépistage génétique se pose.

De la même façon, il n'est pas encore possible en population d'agir par la pharmacoprévention pour modifier le métabolisme hormonal endogène des femmes, tout au moins dans un but de prévention du cancer du sein. D'aucuns ont proposé dans ce but une molécule de la famille des triphényléthylènes, le tamoxifène [17]. Malheureusement, ce médicament, dont la démonstra-

tion de l'efficacité dans le cadre thérapeutique n'est plus à faire, ne peut à l'heure actuelle être utilisé pour la prévention en routine, en raison de sa iatrogénicité et notamment de sa cancérogénicité. Les résultats récents des essais de pharmacoprévention ne changent rien au besoin de prudence et renforcent ici aussi la nécessité du principe de précaution.

La moitié des cancers pourrait être évitée

Si toutes les connaissances que nous possédons aujourd'hui sur l'étiologie des cancers pouvaient être traduites en programmes de santé publique à l'efficacité parfaite, nous pourrions éviter la moitié au moins des cancers. L'ampleur de cette tâche ne doit pas nous décourager et nous conduire à renoncer mais il faut que chacun d'entre nous, médecin, chercheur, acteur de santé publique et tout simplement citoyen ait le désir et la volonté d'agir dans ce sens. Le succès de la santé publique ne peut qu'être une œuvre commune. ■