

# La Chronique du Dr Mesny

LE BULLETIN SANTÉ DE L'ASSOCIATION DNF



## Sommaire

Rôle du tabac dans le cancer

Les cancers du fumeur expliqués

Même malade, le fumeur gagne à se sevrer

## Les cancers de l'adulte fumeur

# Le tabac, c'est 50 maladies dont 20 mortelles !



Dr Jeanne Mesny

Le fumeur actif et, dans une moindre mesure, le fumeur passif, inhalent la fumée du tabac et ses milliers de composants. Une partie de ceux-ci, sous forme de particules ultrafines, arrive par les voies aériennes jusqu'aux alvéoles pulmonaires et, franchissant la barrière alvéolo-capillaire, passe dans le courant sanguin, permettant à ces composés chimiques de circuler dans l'organisme. Tous les organes vont donc entrer en contact avec les produits de la combustion du tabac fumé, exposant au développement de cancers et de maladies respiratoires, cardio-vasculaires, neurologiques et autres.

La liste des conséquences sanitaires du tabagisme est impressionnante : on dit que le tabac est responsable de 50 maladies dont 20 mortelles, et à tout le moins, il réduit l'espérance de vie des fumeurs de 10 ans par rapport aux non-fumeurs.

La pharmacocinétique des composants du tabac non fumé (prisé ou chiqué) est différente. L'absorption se fait principalement par les muqueuses de la bouche ou du nez. De ce fait, consommer du tabac non fumé protège du cancer du poumon, mais pas de toute pathologie liée au tabac (cf.

Chronique n° 17).

Dans les deux cas, le foie joue son rôle physiologique en dégradant ces produits chimiques. Mais certains métabolites sont plus toxiques pour les cellules que la molécule originale. Ils vont se lier à l'ADN ou aux protéines, formant des adduits. On trouve des adduits des produits de la fumée (amines aromatiques, hydrocarbures aromatiques polycycliques, nitrosamines, benzène, etc.) dans les tissus de l'appareil respiratoire, de la vessie, du col de l'utérus, etc. En 2004, le tabagisme a été responsable de 5 millions de décès prématurés - donc évitables - dans le monde et de 73 000 décès en France, dont 44 000 par cancer.

En 2011, le chiffre total des décès s'élèverait à 78 000, mais on ne connaît pas encore celui attribuable aux seuls cancers. Quand on pose la question des maladies du fumeur, quel que soit l'âge de la personne interrogée, enfant ou adulte, le cancer du poumon est cité en premier. En effet, son pronostic défavorable le rend plus visible pour le grand public que la bronchite chronique ou les maladies cardio-vasculaires dont la prévalence (nombre total de personnes atteintes dans une population donnée) est pourtant très élevée.

En France, 1 décès sur 7 est dû au tabac chez l'homme, et 1 sur 20 chez la femme.

## Comment se développe un cancer ?

Chaque cellule contient un noyau qui renferme l'essentiel de l'information génétique portée par l'ADN des chromosomes. Le gène est une section de cet ADN qui, grâce à un intermédiaire, l'ARN messenger, transmet les informations codées par l'ADN au cytoplasme de cette même cellule. Le message va permettre la fabrication de protéines répondant aux fonctions spécifiques de ce type de cellules. On a comparé les chromosomes à une cassette audio, où l'ADN serait la bande et les gènes seraient les chansons enregistrées sur la bande.

Toute exposition d'une cellule à un agent cancérigène - chimique ou physique - peut entraîner une mutation par lésion de l'ADN. Des agressions se produisent des milliers de fois par jour. Les lésions sont détectées et réparées par des gènes de réparation. Mais une exposition prolongée pendant des années, comme c'est le cas avec la fumée de tabac chez le fumeur régulier, provoque une série de mutations non réparées qui vont aboutir au développement d'une cellule cancéreuse. Les mutations portent sur les gènes qui stimulent la division

cellulaire, comme K-ras, l'un des premiers gènes altérés dans le cancer pulmonaire, et sur les gènes suppresseurs qui freinent habituellement la division, mais vont être débordés ou inhibés. Le plus connu de ces gènes suppresseurs est le p53, appelé gardien du génome. Sa mutation est mise en évidence dans 60 % des cas de cancers du poumon.

Les cellules cancéreuses se divisent indéfiniment, échappent à tout contrôle, ne vieillissent pas et ne meurent pas, contrairement aux cellules normales qui meurent par apoptose, au bout de 50 à 60 divisions. Ces cellules dérégulées forment une tumeur qui va grossir, atteindre les vaisseaux sanguins les plus proches pour y trouver les nutriments nécessaires à sa croissance, développer de nouveaux vaisseaux et envahir les tissus avoisinants. Par les vaisseaux lymphatiques, elles atteignent les ganglions. Des cellules se séparent de la tumeur primitive et forment des métastases dans d'autres organes, comme le poumon, le foie, le cerveau et les os.

Pour se développer, le cancer a besoin d'un temps d'exposition et d'un temps de progression. Il peut s'écouler 10 ou 20 ans entre la première mutation et la révélation clinique. Cela explique qu'un cancer du poumon peut être diagnostiqué plusieurs années après sevrage de la cigarette.

# Pourquoi le fumeur développe des cancers : le rôle de la fumée du tabac.

Le tabagisme actif est un cancérogène avéré pour l'homme (classé dans le groupe 1 du CIRC, le Centre international de recherche sur le cancer), que la consommation concerne le tabac fumé (cigarette, cigare ou chicha) ou le tabac non fumé (snus, chique ou prise). Le tabagisme passif, par exposition environnementale à cette fumée, bien que présentant un risque relatif moindre, est également classé dans le groupe 1.

60 % des cancers sont provoqués directement ou aggravés par le tabac. Pour ce dernier cas, le tabac est un facteur associé à l'alcool, l'amiante, la pollution ou certains virus comme le HPV. Et un cancer se développe toujours plus vite chez le fumeur que chez l'ex-fumeur, et surtout que chez le non-fumeur.

La fumée de cigarette contient dans sa phase solide 56 carcinogènes si on ne tient compte que des produits dont la concentration dépasse 1 nanogramme/cigarette. Les plus connus sont les hydrocarbures aromatiques polycycliques et hétérocycliques, les nitrosamines, le benzène, le polonium 210, les métaux traces...

La FDA (Food and Drug Administration) a publié la liste de 93 constituants de la fumée du tabac, dangereux ou potentiellement dangereux pour la santé humaine, parmi lesquels 79 sont des carcinogènes reconnus avec des niveaux de preuve allant de 1 (carcinogène avéré) à 2A (probablement carcinogène) et 2B (possiblement carcinogène pour l'homme) (cf. Chronique n° 22).

Ces carcinogènes sont principalement formés par la combustion incomplète des composants de la feuille de tabac et des nombreux produits chimiques qui lui sont ajoutés, de sa culture à sa transformation en usine.

La fumée de tabac contient des agents initiateurs de tumeurs, ceux qui provoquent les mutations génétiques irréversibles, et des promoteurs de tumeurs, qui ne transforment pas les cellules, mais stimulent la prolifération des cellules initiées. Le benzopyrène comme l'amiante sont à la fois promoteurs et initiateurs. L'alcool est promoteur.

Les études expérimentales ont confirmé que les animaux soumis aux différents toxiques de la fumée de tabac développent des tumeurs de la peau, des poumons ou du système lymphatique, selon la voie d'application. L'effet toxique peut être direct : c'est le cas de l'acroléine qui fait muter le gène suppresseur de tumeur p53 et inhibe le système de réparation de l'ADN. Le carcinogène peut aussi exercer sa toxicité après activation métabolique dans le foie : c'est le cas du benzo-a-pyrène pro-carcinogène qui se transforme en diol-époxyde cancérogène agissant sur p53. Cette transformation est très rapide. S. Hecht et Z. Steven ont étudié le devenir du phénanthrène, un autre hydrocarbure aromatique. Il se transforme aussi en diol-époxyde, dans les 15 à 30 mn suivant l'inhalation de la fumée d'une cigarette (Chemical Research in Toxicology, 15 janvier 2011).

La nicotine n'est pas un carcinogène, mais une partie de ses dérivés N-nitrosamines (NNN et NNK) le sont. Dans les urines des fumeurs, on trouve de fortes concentrations de NNAL, un métabolite de NNN considéré comme biomarqueur de ce carcinogène spécifique du tabac et qui provoque des cancers du poumon, de l'oropharynx, du pancréas et du foie

chez les animaux de laboratoire.

A. Spira et J. Brody ont identifié 97 gènes dont l'expression est altérée chez les fumeurs (PNAS, juillet 2004). La plupart de ces gènes retrouvent une activité normale 2 ans après le sevrage du tabac, mais certains, liés à la fonction de suppression des tumeurs, sont définitivement altérés.

L.A. Forsberg et J.P. Dumanski (Nature Genetics, avril 2014, et Science, décembre 2014) ont établi que le tabagisme entraînait la perte du chromosome Y (qui n'existe que chez les hommes) dans les cellules du sang périphérique. Cette anomalie est relevée 3 à 4 fois plus fréquemment chez les fumeurs que chez les non-fumeurs. Elle est dose-dépendante et associée à un risque augmenté de cancer non hématologique et de mortalité précoce. Elle est réversible après arrêt du tabac. On ne peut établir de lien de causalité entre la perte du chromosome et la survenue d'un cancer, mais ce phénomène pourrait constituer un test diagnostique précoce du risque de cancer chez les hommes.

Une étude britannique très récente de l'Institute of Cancer Research a porté sur le profil génétique de 11 348 Européens souffrant d'un cancer du poumon et de 15 861 autres, indemnes de cancer (R. Houlston, Nature Genetics, mai 2014). Elle révèle que près d'un quart des fumeurs porteurs d'une mutation du gène BRCA2, déjà mis en évidence dans les cancers du sein et de l'ovaire et qui est impliqué dans la réparation de l'ADN, ont un risque de développer un cancer du poumon, contre 15 % des fumeurs qui ne la possèdent pas. Cette mutation concerne 2 % de la population aussi bien masculine que féminine. Cela voudrait dire qu'au Royaume-Uni, sur 10 millions de fumeurs, 200 000 possèdent cette mutation dont près de 50 000 pourraient développer un cancer du poumon. La même étude a permis de découvrir une association entre le cancer du poumon de type épidermoïde et une mutation du gène CHEK 2 qui empêche normalement la division des cellules atteintes de lésions de l'ADN.

Il existe en outre une susceptibilité génétique. À niveau égal de consommation, en quantité et durée, seuls 15 % à 20 % des fumeurs risquent de développer un cancer du poumon. Les métaboliseurs, qui détoxiquent plus rapidement certains produits de la fumée comme les hydrocarbures aromatiques polycycliques et les Afro-américains, également pour des raisons génétiques, sont plus sensibles aux effets nocifs du tabac.

Une étude suédoise (Asa Johansson, Human Molecular Genetic, 11 décembre 2013) émet l'hypothèse que l'augmentation du risque de pathologies associées au tabagisme est partiellement due à des modifications épigénétiques. L'épigénome régule l'expression des gènes en fonction de l'environnement, sans modification de la séquence d'ADN. Il est probable qu'à l'avenir on découvrirait davantage de mutations de l'épigénome que du génome.

L'étude du génome et de l'épigénome des cellules tumorales des fumeurs permet d'avancer dans la compréhension des mécanismes de création de ces tumeurs, de développer des tests diagnostiques et d'instaurer des traitements ciblés de certaines formes de cancers. mécanismes de création de ces tumeurs, de développer des tests diagnostiques et d'instaurer des traitements ciblés de certaines formes de cancers.



## | Le cancer du poumon, le cancer

85 % à 90 % de ces cancers sont en relation avec le tabagisme actif, son âge de début précoce, son intensité et sa durée. Pour une consommation de 1 paquet/jour pendant 20 ans, soit 20 paquets-année (PA), le risque est multiplié par 13 par rapport au non-fumeur, et par 26 pour 40 PA.

Les cas survenant chez des non-fumeurs sont dus au tabagisme passif, à l'exposition au radon ou à la pollution, à une exposition professionnelle à l'amiante ou à l'arsenic.

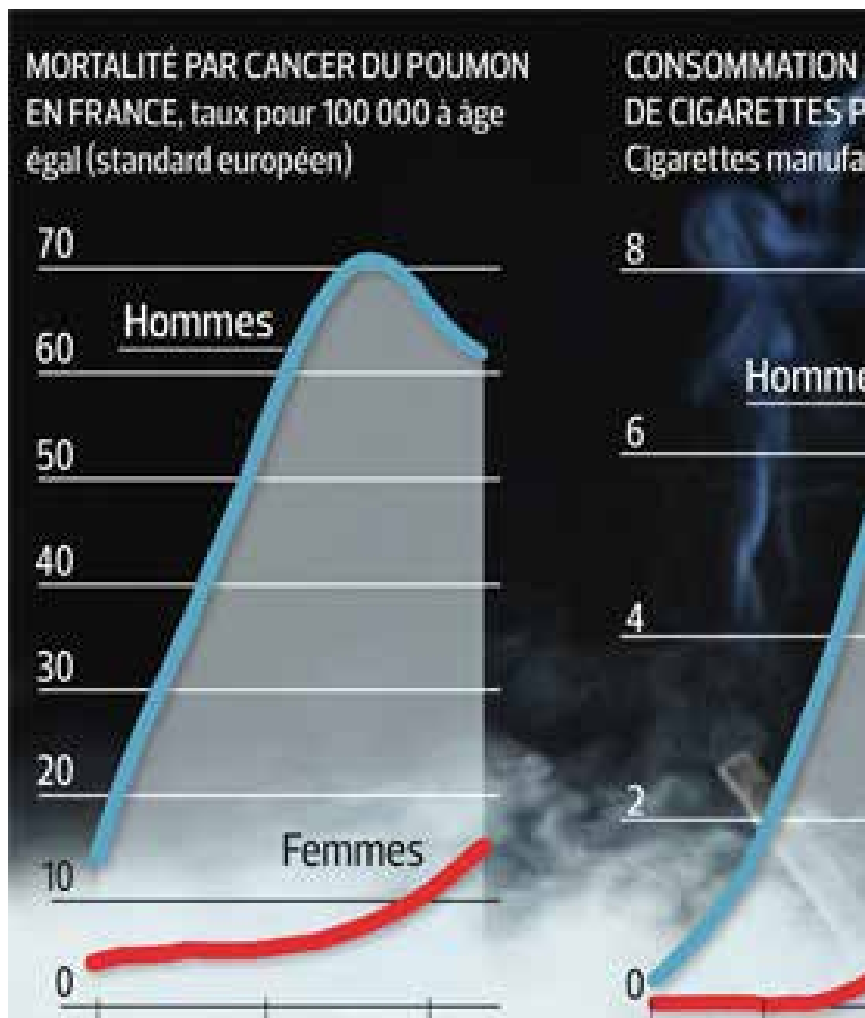
Moins de 1 % sont liés à une prédisposition génétique héréditaire.

Dès la fin du XIXe siècle, on avait constaté que les fumeurs développaient des cancers pulmonaires. Mais c'est Richard Doll qui, ayant suivi près de 41 000 médecins britanniques, hommes et femmes, de 1951 à 2002, a prouvé la relation statistique entre tabagisme et cancer du poumon.

Selon le rapport de l'OMS (World Cancer Report 2014), en 2012 le cancer du poumon était le plus fréquent des cancers (13 % des 14 millions diagnostiqués dans le monde) et le plus meurtrier (19,4 % des 8 millions de décès), soit respectivement 1,8 million et 1,6 million. 187 000 décès étaient attendus en Europe en 2013.

En France en 2012, le cancer du poumon arrivait en 4e position avec 39 495 cas quant à son incidence (nombre de nouveaux cas dans l'année) derrière les cancers de la prostate, du sein et colorectal, mais occupait le premier rang pour la mortalité (29 949 cas) devant le cancer colorectal et ceux du sein et de la prostate. Un fait nouveau, qui soulève l'inquiétude, est l'augmentation de son incidence chez la femme, passant de 1 520 en 1980 à 5 000 en 2000, puis à 11 284 en 2012, parallèlement à l'accroissement du tabagisme féminin dans les dernières décennies.

Le tabagisme féminin, qui touchait 16 % de femmes en 1980, s'est élevé à 27,9 % en 2010, contrairement à celui des hommes, qui est tombé de 44 % à 35,5 % pendant la même période. L'incidence du cancer du poumon a été multipliée par 4 en dix ans chez les femmes de 35 à 45 ans, et il n'est plus rare de le diagnostiquer chez des femmes de moins de 40 ans, car la courbe de survenue des maladies du tabac suit avec 30 ans de retard celle des ventes. Cette évolution touche tous les pays développés et même la Chine, qui est particulièrement touchée avec 20,4 cas/100 000

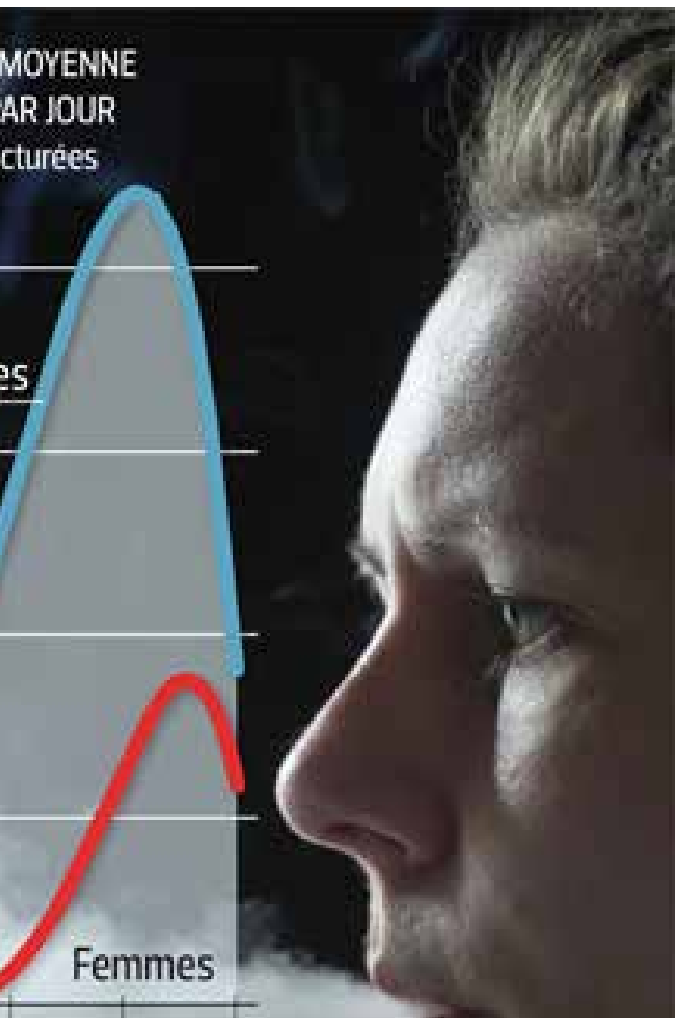


femmes, mais en Chine la pollution ajouterait son poids aux risques du tabagisme.

En 1950, toujours en France, le taux de mortalité standardisé à l'âge par cancer du poumon était de 15/100 000 chez l'homme et de 4/100 000 chez la femme. En 2012, selon l'INCa, on l'estime à 37/100 000 chez l'homme et 12,9/100 000 chez la femme. La mortalité féminine de ce cancer devrait supplanter celle du cancer du sein en Europe en 2015, comme on l'a déjà constaté aux États-Unis. Un article paru en janvier 2015 dans les *Annals of Oncology* (M. Malvezzi, E. Negri, C. La Vecchia) donne une projection de taux de mortalité standardisé à l'âge de 14,24/100 000 femmes en 2015 en Europe. Chez les femmes européennes, le cancer du poumon comme celui du pancréas sont les seuls dont la mortalité va augmenter significativement, alors que chez l'homme elle va augmenter plus discrètement pour le cancer du pancréas et diminuer pour le cancer du poumon. Pour tous les autres types de cancers, la mortalité va diminuer chez les deux sexes.



# r du fumeur



Les cigarettes longues ou ultra-longues, plus volumineuses, les cigarettes mentholées, les cigarettes dites légères, qui sont souvent des choix d'achat féminins et dont la fumée est profondément inhalée, présentent une dangerosité accrue.

La chicha, qui libère beaucoup plus de goudrons que la cigarette, accroît fortement les risques de cancer du poumon, mais aussi des lèvres, des voies aérodigestives supérieures et de la vessie.

### Comment diagnostiquer un cancer du poumon :

C'est parfois la persistance ou l'aggravation de symptômes pré-existants comme la toux ou l'expectoration matinale qui attirent l'attention. Puis surviennent des douleurs thoraciques, des crachats sanglants (hémoptysies), une surinfection bronchique traînante. Pourtant, le fumeur tempore et consulte souvent à un stade avancé se manifestant par une perte de poids, un œdème du cou et du visage, une dysphonie, ces derniers symptômes signant l'envahissement médiastinal.

Des explorations complémentaires (radio pulmonaire, scanner thoracique, fibroscopie bronchique classique ou en auto-fluores-

cence, biopsies, éventuellement médiastinoscopie, pour déceler l'envahissement lymphatique) viendront confirmer le diagnostic. Un bilan d'extension à distance est nécessaire pour rechercher des métastases : scintigraphies, IRM, PET scan...

### Classification :

Classiquement, les cancers du poumon étaient définis selon leur forme histologique en deux groupes principaux, cancers à petites cellules et cancers non à petites cellules, auxquels on ajoute celui des carcinoïdes :

- Le cancer du poumon à petites cellules représente 20 % des cas. C'est le plus agressif. Il envahit les aires ganglionnaires thoraciques, et dissémine très tôt ses métastases. Il est rarement accessible à la chirurgie, car diagnostiqué tardivement. Son pronostic est le plus mauvais.

- Parmi les cancers non à petites cellules, on distingue trois types différents :

- Le carcinome épidermoïde, ou à cellules squameuses, qui se développe dans les bronches. Le plus fréquent à l'époque du tabac brun, son diagnostic était plus précoce, car il donnait des signes évocateurs comme les hémoptysies. Il représente encore 30 % à 40 % des cas et évolue plus lentement que le cancer à petites cellules.

- Les adénocarcinomes (20 % à 40 %) qui se développent profondément dans le poumon et sont en rapport avec l'inhalation de la fumée plus douce des cigarettes à filtre et des tabacs « lights ». On impute aussi leur développement au taux de nitrosamines plus élevé de ce type de cigarettes.

- Les carcinomes à grandes cellules, moins fréquents (10 % à 20 %), mais dont les cellules sont indifférenciées et dont le développement est rapide.

- Le troisième groupe est formé par les carcinoïdes pulmonaires - moins de 5 % - qui se développent lentement, sont peu invasifs et n'ont pas de relation avec le tabac.

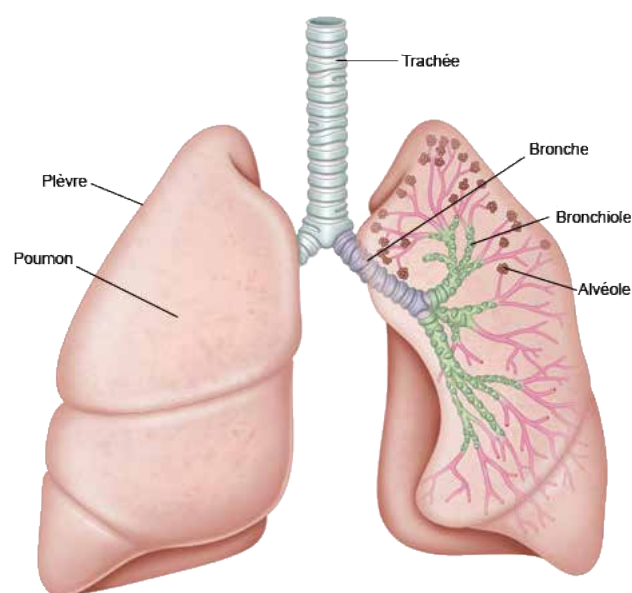
Avec les découvertes de la génomique, on se dirige vers une classification moléculaire, fonction de la signature génétique, c'est-à-dire du gène ou groupe de gènes caractéristiques de la maladie. Une grande partie des mutations que l'on connaît frappe des récepteurs membranaires, situés à la surface des cellules. Des mutations de KRAS, EGRF et BRAF, des translocations de protéines, des amplifications de récepteurs ont été retrouvées dans les cancers non à petites cellules, et principalement chez les porteurs d'adénocarcinomes pulmonaires. Ces recherches ont amené une évolution dans la conception des traitements, qui vont se faire non plus en fonction des organes touchés, mais en fonction des anomalies génétiques au sein des tumeurs. Des cancers développés dans des organes différents pourront donc recevoir le même traitement s'ils possèdent la même anomalie génétique. Ces thérapies dites « ciblées » ne s'attaquent qu'aux cellules cancéreuses présentant l'anomalie, contrairement aux chimiothérapies classiques qui agressent toutes les cellules, saines ou mutées.

# Le cancer du poumon

## Traitement :

Il va dépendre du type de cancer, de son stade évolutif, de l'état de santé du malade, et en particulier de l'âge et des tares associées cardiorespiratoires. Le protocole de traitement est décidé en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP).

**La chirurgie** est le traitement le plus efficace pour les cancers du poumon non à petites cellules, au stade 1 ou 2 (quelques ganglions envahis). Le chirurgien enlève le lobe malade (lobectomie) par une incision entre les côtes (thoracotomie). Les lobes restants se réexpandent et prennent la place du lobe enlevé. Quand le cancer est limité, ne nécessitant qu'une segmentectomie ou une lobectomie, l'intervention peut se faire sous thoracoscopie vidéo assistée, avec des suites plus courtes et moins douloureuses, vu la petitesse des incisions. Enfin, pour



les petits cancers et en fonction de leur situation anatomique, des techniques de destruction par radio-fréquence ou laser se développent.

Quand l'ablation d'un poumon entier est nécessaire (stade 3 avec envahissement des ganglions du médiastin), le chirurgien pratique une pneumonectomie droite ou gauche qui entraîne de lourdes séquelles respiratoires. En effet, le poumon droit est composé de 3 lobes, le gauche de 2 lobes et l'intervention laisse en place un poumon controlatéral déjà atteint fonctionnellement par le tabagisme chronique. Si, malheureusement, le chirurgien constate un envahissement local à la veine cave, au péricarde, à l'aorte ou à l'œsophage, la chirurgie devient très mutilante, nécessitant pose de greffes et de prothèses. Le plus souvent, elle est refusée.

Un curage ganglionnaire complète la résection chirurgicale en cas d'envahissement. Parfois, il est nécessaire de pratiquer une radiothérapie et une chimiothérapie néo-adjuvantes, c'est-à-dire préopératoires, pour réduire la taille de la tumeur.

**La radiothérapie** externe peut être complémentaire du traitement chirurgical pour éradiquer après l'intervention les cellules cancéreuses restantes. Elle se fait à raison de 5 séances par semaine pendant 5 à 8 semaines. Plus souvent, elle sert à

traiter les malades refusés par le chirurgien en raison de leur état ou d'un stade trop avancé. Enfin cette technique permet de traiter les métastases à distance (cerveau, os...) au stade 4, le plus avancé.

**La chimiothérapie** peut être complémentaire de la chirurgie (adjuvante) pour améliorer le pronostic et la survie après excision de la tumeur, ou être le traitement d'emblée des cancers à petites cellules, associée ou non à la radiothérapie selon le degré d'extension. Le protocole le plus fréquent associe deux produits, dont l'un à base de platine. Plusieurs cycles de 1 à 3 jours sont effectués. Les effets secondaires de la chimiothérapie sont fréquents et lourds à supporter pour le malade.

**Des traitements ciblés** peuvent être associés ou succéder à la chimiothérapie, en 2e ou 3e intention, quand le cancer échappe au traitement classique. Ils bloquent un mécanisme de croissance propre aux cellules du cancer soigné. Il peut s'agir d'anti-angiogéniques qui enravent la vascularisation des tumeurs, d'inhibiteurs de la tyrosine kinase qui s'opposent aux facteurs de croissance, etc. Tous ne prolongent pas la survie, mais, bien que non dénués d'effets secondaires, ils permettent habituellement d'améliorer la qualité de vie.

**Des vaccins** et traitements destinés à stimuler l'immunité de l'organisme atteint sont en cours d'essais.



**Le pronostic du cancer du poumon reste défavorable malgré l'amélioration des traitements : quand le cancer est très limité et diagnostiqué très précocement, la survie à 5 ans peut atteindre 90 %, mais globalement à 5 ans, seuls 15 % des patients traités ont survécu. Car plus de la moitié des cancers sont diagnostiqués à un stade avancé.**

## Cas particuliers

Le cancer du poumon de la femme a un profil différent de celui de l'homme : on trouve plus d'adénocarcinomes et plus de mutations du récepteur du facteur de croissance épidermique (EGFR), ce qui permet de bénéficier de traitement ciblés adaptés. Et la femme répondrait mieux aux traitements habituels.

Le cancer du poumon des ouvriers est grevé d'une mortalité 3 fois supérieure à celle des cadres. En effet, les ouvriers fument davantage et sont plus exposés professionnellement aux cancérigènes, comme les dérivés des hydrocarbures, l'amiante, l'arsenic, le benzène, les métaux traces (nickel, cadmium, chrome,

tous du groupe 1 du CIRC). Le fait de fumer quand on est exposé à l'amiante multiplie par 10 le risque de cancer du poumon de ce minéral toxique (le RR - risque relatif- passe de 5 pour l'amiante seule à 53 pour amiante et tabac, selon Hammon, Salikoff, Seidman). Le numéro thématique du BEH (Bulletin épidémiologique hebdomadaire) du 20 janvier 2015 souligne le fait que l'amiante pourrait être responsable de 68 000 à 100 000 décès en France d'ici à 2050 (cité par le Nouvel Observateur).

Le cancer des non-fumeurs, en dehors des formes familiales et des carcinoïdes, a pour causes le tabagisme passif, le radon, les expositions professionnelles ou atmosphériques aux particules diesel. Le radon est un gaz radioactif naturel qu'on trouve dans

les roches anciennes. Il serait la 2e cause des cancers du poumon après le tabac. C'est un cancérigène certain (groupe 1 du CIRC). Cependant, le risque est plus élevé pour les fumeurs, et l'association des deux facteurs multiplie le risque du fumeur par 3 (cité par l'INCa). Le tabagisme passif augmente le risque de cancer du poumon de 30 % par rapport aux personnes non exposées.

Le CIRC estimait qu'en l'an 2000, 253 non-fumeurs (37 % étant des hommes et 63 % des femmes) étaient morts dans notre pays d'un cancer du poumon attribuable au tabagisme passif.

## Prévenir le cancer du poumon

Compte tenu de l'incidence croissante de cette pathologie et de son pronostic très sombre, sa prévention par une lutte active contre le tabagisme est devenue une priorité de santé publique et un des objectifs du 3e Plan cancer 2014-2019. Mais ceci nécessite un effort financier conséquent. Yves Bur, dans son rapport parlementaire de février 2012, soulignait que « les expériences internationales tendent à démontrer qu'un objectif durable de réduction de la consommation ne peut être atteint dans un pays qu'à partir du moment où celui-ci consacre entre 5 et 20 dollars par an et par habitant ». Or, en France cet effort ne représente que 0,08 euro par an et par habitant (Lettre de DNF, 1er février 2015).

En prévention primaire, il est indispensable de multiplier les actions visant à dénormaliser le tabagisme auprès des jeunes pour éviter leur entrée dans la consommation, et d'augmenter les prix de façon dissuasive, ce qui ne semble plus à l'ordre du jour en France en 2015. La loi interdit de vendre du tabac aux mineurs, interdit de fumer dans les lieux publics pour diminuer les risques de tabagisme passif, et oblige à apposer sur les paquets de cigarettes des avertissements sanitaires. La contrebande doit être fermement réprimée et les ventes transfrontalières mieux encadrées.

En prévention secondaire, deux volets doivent être développés : encourager le sevrage et dépister précocement. Il faut favoriser l'arrêt dès que possible, cibler les campagnes antitabac en fonction des différents publics concernés, faire connaître les consultations d'aide à l'arrêt et envisager un meilleur remboursement des traitements du sevrage. Selon une étude anglaise, les hommes qui ont écrasé leur dernière cigarette vers 30 ans ont retrouvé la même espérance de vie que les non-fumeurs. Pour Prabhat Jha (New Engl. J. of Medicine, janvier 2013), les fumeurs perdent 10 années d'espérance de vie par rapport aux non-fumeurs, mais l'arrêt avant 40 ans réduit le risque de décès lié au tabac de 90 %. Cette étude a porté sur plus de 200 000 fumeurs de plus de 25 ans suivis entre 1997 et 2006.

En ce qui concerne le dépistage précoce de ce cancer, son intérêt a été démontré par un essai randomisé américain, le NLST (National Lung Screening Trial), qui a inclus plus de 53 000 gros fumeurs, de plus de 30 PA, âgés de 55 à 74 ans, sans aucun symptôme pouvant évoquer un cancer du poumon, et a comparé l'efficacité du dépistage par radio pulmonaire et par scanner spiralé dit aussi « faible dose », à raison d'un examen par an pendant 3 ans, par rapport à l'absence d'examen de dépistage. Cet essai a montré la supériorité du scanner par rapport à la radio pulmonaire pour détecter des anomalies permettant un traitement ou une surveillance active, avec comme corollaire une diminution de la mortalité de 20 %. En France, le Groupe francophone de cancérologie thoracique (IFCT) milite pour la mise en route de ce type de dépistage.

Un dépistage encore plus précoce, avant l'apparition d'images radiologiques, pourrait se faire à l'avenir par le biais de marqueurs trouvés dans le sang périphérique, qu'il s'agisse de la recherche de cellules cancéreuses circulantes (équipe du Pr Paul Hofman à Nice) ou de la recherche d'anomalies métaboliques spécifiques du cancer du poumon (une équipe de Cleveland, USA). Un groupe de chercheurs luxembourgeois a travaillé sur la mise en évidence d'une signature génétique des cellules cancéreuses dans le mucus bronchique. Enfin, des scientifiques de Milan ont analysé l'air expiré de sujets sains et d'autres sujets atteints de cancer avec un nez électronique, trouvant à cette technique une bonne sensibilité et une bonne spécificité.

À un stade plus tardif, l'évolution vers l'envahissement ganglionnaire métastatique des cancers non à petites cellules pourrait être dépistée grâce à la mesure des taux de micro-ARN dans les cellules tumorales. Les micro-ARN jouent un rôle dans la croissance cellulaire, et quand ils sont dérégulés, ils peuvent être à l'origine de cancers. Dans ce cas, ils sont considérés comme des marqueurs pronostiques.



# Les cancers attribuables au tabac

## Ces autres cancers dont la fracture est importante, plus de 50 %.

### Cancers des voies aérodigestives supérieures

Si le grand public ignore la responsabilité du tabac dans la genèse des cancers du pancréas et de la vessie, il la connaît bien pour les cancers des voies aérodigestives supérieures qui touchent surtout la bouche, le pharynx et le larynx.

Ces cancers de l'homme, de bas niveau socio-économique, relativement jeune, puisque 30 % sont diagnostiqués avant 50 ans, sont en décroissance globale par rapport à 1980. Chez l'homme, on est passé pour le larynx de 4 513 à 2 821 cas en 2012, mais pour la femme de 242 à 501. Pour les lèvres, la bouche et le pharynx, l'évolution est identique, décroissant de 12 444 à 8 033 chez l'homme, mais croissant chez la femme de 1 410 à 3 283. La mortalité globale est en très nette diminution pour les deux sexes, passée chez l'homme de 83 % pour le cancer du larynx en 1980 à 22 % en 2012, et chez la femme de 73 % à 24 %. Le pronostic des cancers des lèvres, de la cavité buccale et du pharynx est également favorable, la mortalité ayant décliné de 41 % à 31 % chez l'homme et de 40 % à 22 % chez la femme.

Plus de 90 % des patients sont fumeurs et près de 90 % buveurs d'alcool. En outre, 70 % de ces patients ont subi une exposition professionnelle aux hydrocarbures, peintures, fumée de diesel et travaux de métallurgie. L'insuffisance de consommation de fruits et légumes s'ajoute à ces facteurs de risque.

On comprend facilement comment se développent ces cancers. La fumée de tabac, très dense, se dépose sur les muqueuses de la bouche et de la gorge. À l'effet cancérigène s'ajoute l'irritation par le phénol et l'acétone, provoquant une inflammation qui fait le lit du cancer. L'alcool est promoteur : il facilite l'absorption des cancérigènes de la fumée en augmentant la perméabilité cellulaire. De plus, la bière contient des nitrosamines. L'association tabac-alcool provoque une mutation du gène p53.

Le tabac à chiquer, le snus et aussi la pipe ne sont pas dépourvus de toxicité, bien que pour eux le risque relatif de cancers oropharyngés soit inférieur à celui de la cigarette. Mais la chicha est fortement associée à ce type de cancer.

Pour la cavité buccale, l'étude Icare réalisée dans 10 départements français (D. Luce et coll., *European Journal of Cancer Prevention*, octobre 2013) montre un risque multiplié par 11,8 chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs, quand s'ajoute au tabac une consommation d'alcool supérieure à 4,5 verres/jour.

Le tabac serait plus fortement associé au cancer du larynx que l'alcool, mais l'alcool le serait davantage pour le pharynx et la cavité buccale (*American Journal of Epidemiology*, septembre 2009).

Fait nouveau, on a constaté aux États-Unis une augmentation, de 225 % en 20 ans, des cancers de l'oropharynx, principalement des amygdales, associée à la présence du papillomavirus (HPV). 80 % des cancers de type épidermoïde sont associés au HPV16, transmis par la pratique du sexe oral. En France, un tiers des cancers de l'oropharynx, mais plus de la moitié des localisations amygdaliennes sont en rapport avec le HPV. Le tabac serait un cofacteur de l'infection (A.K. Chaturvedi et coll., *J. Clin. Oncology*, novembre 2011). La présence de métabolites de la nicotine dans le sang et les urines a été recherchée, et plus leur taux était élevé, plus la probabilité d'infection par le HPV aug-

mentait. De plus, le tabac influence défavorablement l'élimination de ce virus (C. Fakhry et coll., *JAMA*, octobre 2014). Le HPV se retrouve surtout chez les hommes jeunes et célibataires (K.T. Kelsey et coll., *BMC Infect. Dis.*, janvier 2015) et il semble être un cocarcinogène des traumatismes dentaires de la langue, chez les jeunes, fumeurs ou non-fumeurs, atteints de carcinome oropharyngé (B.J. Perry, *JAMA*, novembre 2014). Le pronostic des cancers dus à l'association tabac-HPV qui frappe des patients jeunes, autour de 40 ans, est plus favorable que celui du cancer lié à l'association tabac-alcool.

Le diagnostic est orienté par le signalement de douleurs à la déglutition ou d'otalgies, la sensation de corps étranger, l'irritation ou le saignement des muqueuses, une dysphonie et plus tardivement la présence d'une tuméfaction cervicale en rapport avec l'envahissement ganglionnaire.

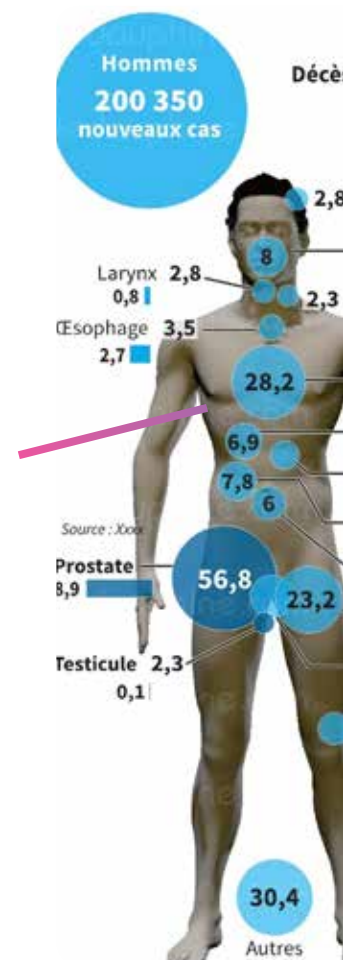
L'examen clinique de la bouche peut découvrir des lésions cancéreuses ou pré-cancéreuses, comme les leucoplasies qui font le lit du cancer ; il est associé à la palpation des aires ganglionnaires du cou. L'endoscopie avec biopsies confirmera le diagnostic ; elle sera suivie d'un bilan d'extension par scanner ou IRM.

Pour l'oropharynx, les interventions de chirurgie curative, visant à retirer la tumeur, sont lourdes et grevées de séquelles fonctionnelles, elles nécessitent le plus souvent une reconstruction de la partie inférieure du visage, et une rééducation de la phonation et de la déglutition est souvent nécessaire après l'intervention. À l'inverse, la curiethérapie s'adresse à des tumeurs de petit volume de l'oropharynx.

Pour le larynx, si l'atteinte est étendue, le patient peut se retrouver porteur d'une trachéostomie définitive. Encore récente, la chirurgie robotisée ouvre des perspectives de suites moins mutilantes et plus simples sur le plan fonctionnel.

Si la chirurgie n'est pas possible ou incomplète, une radio-chimiothérapie est entreprise. La radiothérapie conformationnelle permet de cibler sélectivement la zone malade, sans toucher aux organes de voisinage. La chimiothérapie se fait selon différents protocoles en fonction du type de tumeur. Pour les cancers en relation avec le HPV, plusieurs équipes travaillent à la mise au point d'un vaccin thérapeutique, pour relancer l'immunité locale.

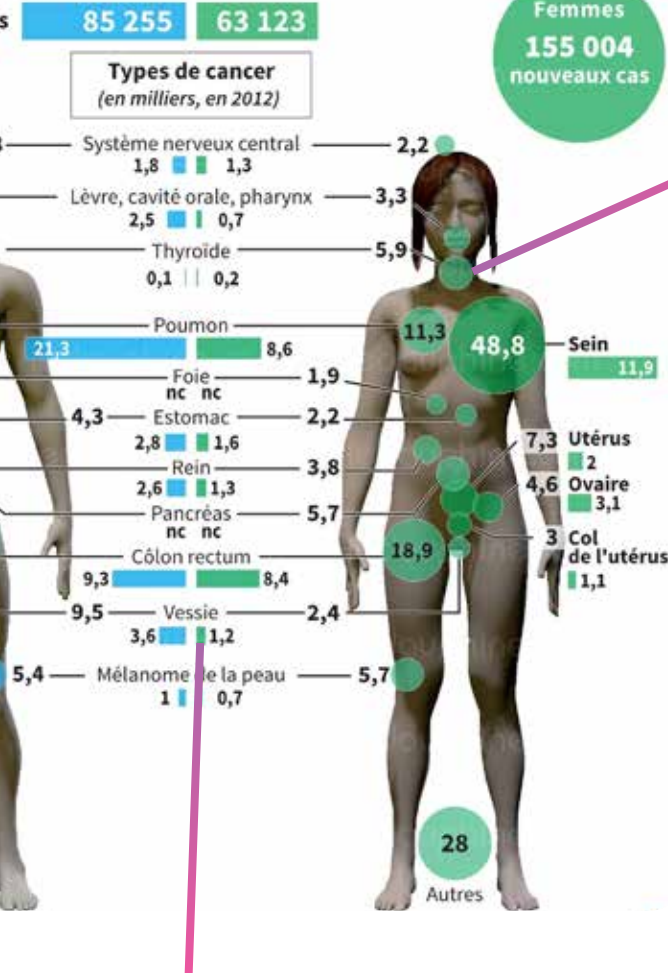
Tous ces cancers exposent à la dissémination de métastases aux poumons et aux os et au risque de second cancer, car, fréquemment, le malade continue à fumer après le diagnostic.





# ion attribuable au tabac (\*)

## Le cancer en France



## Cancer de la vessie

En 2012, leur incidence était estimée dans notre pays à 9 549 chez l'homme et à 2 416 chez la femme, et la mortalité atteignait environ 35 % chez l'homme et 50 % chez la femme. Le tabac est reconnu comme facteur de risque important, puisque plus de la moitié des cas se voient chez des fumeurs. Pour D. Baris (J. Natl. Cancer Inst., novembre 2009), dans une étude cas-témoins le risque relatif pour les fumeurs serait de 5 par rapport aux non-fumeurs, et plus en relation avec la durée du tabagisme qu'à la quantité fumée. Dans tous les pays, l'incidence de ce cancer augmente. Pourtant, l'implication du tabagisme dans cette pathologie est mal connue du public.

Les produits solides cancérigènes de la fumée, après avoir été dégradés par le foie, sont éliminés par les reins et stagnent dans la vessie, restant en contact avec l'urothélium (le revêtement interne de la vessie) entre deux mictions. Les responsables sont les amines aromatiques, dérivées des hydrocarbures qui forment des adduits avec l'ADN et

## Cancers de l'œsophage :

Moins fréquents, ils concernent un peu plus de 4 500 cas par an en 2012, avec 3 400 décès et une survie de 12 % à 15 % à 5 ans. Ils frappent trois fois plus d'hommes que de femmes. La fraction attribuable due au tabac est d'un peu plus de 50 %. Le diagnostic se fait sur les difficultés et les douleurs à la déglutition.

Les cancers de la bouche œsophagienne sont dus à la déglutition des produits de la fumée déposés sur les muqueuses de l'oropharynx. Ils se rencontrent surtout chez les consommateurs de tabac fumé, brun ou à rouler et de tabac à chiquer. L'association à l'alcool est aussi retenue.

Ceux de la jonction cardio-tubérositaire (partie inférieure de l'œsophage à l'entrée dans l'estomac), de plus en plus fréquents, sont liés à trois facteurs de risques : tabac, alcool et obésité. Celle-ci, comme le tabac, relâche le sphincter cardiaque et permet un reflux de liquide gastrique qui altère la muqueuse du bas œsophage. Ces cancers surexpriment souvent le gène HER2, comme certains cancers du sein.

Ces cancers évoluent localement vers le médiastin, envahissant ganglions et organes de voisinage, plèvre, péricarde, gros vaisseaux. Le traitement chirurgical est complexe, il se fait par double voie, abdominale et thoracique ou cervico-abdominale selon la localisation, obligeant à pratiquer des plasties gastriques ou intestinales pour remplacer l'œsophage tumoral. Quand le cancer est inopérable, une prothèse œsophagienne (un stent) peut être posée. Une radio-chimiothérapie de complément est le plus souvent nécessaire. Elle peut aussi s'administrer avant l'intervention pour réduire la taille de la tumeur ou rester isolée en cas d'inopérabilité. Pour les cancers HER2+, on peut entreprendre une thérapie ciblée par le trastuzumab (Herceptin®).

dont la concentration dans la fumée de cigarettes aurait augmenté depuis une trentaine d'années, parallèlement à celle des nitrosamines. Ce cancer est classé maladie professionnelle chez les travailleurs des goudrons, des caoutchoucs, des peintures et des colorants comme l'aniline et ceux de l'aluminium. Une maladie parasitaire des régions tropicales et subtropicales, la bilharziose, expose aussi à ce risque, ainsi que l'exposition au diesel et à l'arsenic présent dans certaines nappes phréatiques. Le risque augmente en cas d'exposition conjointe à plusieurs de ces facteurs, dont le tabac.

Le cancer de la vessie se manifeste par des urines sanglantes, des douleurs à la miction et des infections récidivantes. La confirmation du diagnostic se fait grâce à la cystoscopie en lumière bleue qui permet de voir la tumeur sous forme d'un polype dont les biopsies confirmeront la dégénérescence. Cet examen permet

aussi de déceler d'autres localisations qui auraient pu passer inaperçues en cystoscopie classique.

Diagnostiqué à temps avant le stade infiltrant, c'est-à-dire limité à l'urothélium, le cancer de la vessie bénéficiera d'une résection simple transurétrale avec instillations répétées de BCG pendant plusieurs semaines. Ce traitement immunostimulant diminue de 50 % à 70% le risque de récurrence.

Au stade suivant, infiltrant en profondeur, l'ablation chirurgicale de la vessie est nécessaire, remplacée par une plastie d'intestin avec réimplantation des uretères ou suivie de simples dérivations urétérales à la peau. Une radio-chimiothérapie de complément est proposée en post-opératoire en traitement adjuvant, mais elle pourra être le seul traitement si l'état du malade ne permet pas la cystectomie.

On met beaucoup d'espoir dans le développement de thérapies ciblées pour traiter les formes infiltrantes métastatiques.

## Ces autres cancers dont la fracture est moins importante, inférieure

### Cancer du sein

Son incidence est estimée à 48 763 cas féminins en 2012, soit 2,3 fois plus par rapport à 1980 avec encore 11 886 décès (24 %). Environ 5 % de ces cancers sont des formes familiales. Les hommes peuvent être atteints, mais les cas sont peu nombreux : moins de 500 par an. Les études sur le rôle du tabac dans le développement de ce cancer multifactoriel se multiplient et mettent en évidence la gravité d'un tabagisme précoce et de la quantité fumée. On a trouvé des adduits aromatiques en plus grande quantité dans les tissus cancéreux que dans les tissus sains, aussi bien en cas de tabagisme actif que passif.

L'étude Inserm de Paris Sud publiée en 2014 à partir de la base Epic - une cohorte de 500 000 personnes suivies depuis 1992 dans plusieurs pays européens - évalue à 16 % l'augmentation du risque chez les fumeuses actives, et à 10 % chez les fumeuses passives, ce qui représente un risque relatif faible, mais un nombre important de femmes atteintes. De plus, débuter son tabagisme entre 16 et 26 ans accroît le risque de 22 %.

Dans une autre étude présentée en décembre 2014 au Congrès mondial contre le cancer, des chercheurs norvégiens ont évalué de façon prospective le nombre de cancers du sein qui auraient pu être évités si les femmes n'avaient pas commencé à fumer avant leur première grossesse. Il serait de 1 cancer sur 11.

Certains produits de la combustion du tabac ressemblent aux hormones féminines et renforceraient l'imprégnation hormonale au niveau du sein en provoquant une stimulation semblable à celle des œstrogènes, ce qui augmente le risque de cancer. La grossesse déclenche des différenciations des cellules mammaires qui les rendraient moins sensibles aux effets sur le sein du tabac fumé.

Pour P.A. Newcomb et L.J. Titus qui ont étudié l'évolution du cancer du sein de 22 870 femmes (Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev., mars 2014), la mortalité des femmes fumeuses au moment du diagnostic est augmentée de 20 %, et pas seulement du fait du cancer du sein, mais aussi par le risque de survenue d'autres cancers et de maladies respiratoires. Et le résultat des traitements est moins bon si la femme continue à fumer. Le traitement du cancer du sein varie selon le stade d'évolution. Il va de la tumorectomie à la mastectomie, avec ou non curage ganglionnaire axillaire, et avec nécessité ou non de radio-chimiothérapie, complétée ou non par un traitement hormonal au long cours selon la présence de récepteurs hormonaux. C'est le cancer qui a le plus profité du développement des thérapies ciblées. Les femmes chez lesquelles la présence de récepteurs HER2 en grande quantité était d'un très mauvais pronostic sont actuellement traitées par l'anticorps monoclonal trastuzumab (Herceptin®) avec de très bons résultats. Un vaccin thérapeutique est en expérimentation aux États-Unis.

### Cancer de l'ovaire

C'est un cancer plus fréquent que celui du col de l'utérus, avec 4 615 cas en 2012, de diagnostic difficile et de très mauvais pronostic avec près de 70 % de mortalité, (5e cause de mortalité par cancer chez la femme et 2e cause gynécologique). En 2009, le CIRC a estimé qu'il y avait assez de preuves pour établir un lien entre le tabagisme et une forme particulière de ce cancer, l'adénocarcinome mucineux qui représente 10 % des cancers de l'ovaire. Selon une étude basée sur la cohorte de la Nurses' Health Study aux USA (238 000 infirmières suivies depuis 1976), le risque de carcinome mucineux de l'ovaire est multiplié par 2 chez les fumeuses.

### Cancer du col de l'utérus

Le cancer du col de l'utérus est un cancer sexuellement transmissible causé dans la grande majorité des cas par une infection à papillomavirus, HPV 16 et 18. Il frappe des femmes jeunes avec un premier pic d'incidence à la quarantaine. Dans le monde, c'est le 2e cancer de la femme, et on en recense un demi-million par an avec une mortalité de plus de 50 %, faute de traitement précoce. Dans les pays développés, la fréquence de ce cancer baisse régulièrement depuis une trentaine d'années suite à l'extension du dépistage par frottis, et plus récemment au développement de la vaccination contre le HPV. On en estimait l'incidence à 3 028 cas en France en 2012, avec une mortalité de 35 %.

Le tabac est le 2e facteur de risque après l'infection à papillomavirus avec lequel il aurait une action synergique. Le risque est multiplié par deux chez les fumeuses, mais existe aussi chez les femmes soumises au tabagisme passif. Des métabolites du benzo (a) pyrène sont trouvés dans la glaire cervicale, et des dérivés de la nicotine et des adduits dans les tissus du col. Le tabagisme, en affaiblissant la réponse immunitaire, augmente les risques de persistance de l'infection à HPV.

Selon le stade de l'évolution tumorale et l'envahissement des organes de voisinage, le traitement est plus ou moins mutilant. Les trois méthodes de traitement, associées ou non, sont la chirurgie, la radiothérapie externe ou la curiethérapie, et la chimiothérapie. Des thérapies ciblées par anti-angiogéniques commencent à être utilisées pour les stades avancés. C'est dire l'intérêt de pratiquer le dépistage de ce cancer tous les 3 ans pour les femmes de 25 à 65 ans, puisque les lésions précancéreuses peuvent être traitées sans difficulté.

# Incidence attribuable au tabac (\*) de 50 %.

## Cancer du pancréas

Le cancer de cette glande très fragile, située profondément entre le foie et la rate, et dont les deux fonctions sont la digestion des graisses des repas et la sécrétion d'insuline et de glucagon, a un pronostic très défavorable : moins de 10 % des patients atteints survivent à 5 ans. Cette pathologie est en nette augmentation depuis 30 ans : en 2012, on l'a estimée à 11 662 cas, à quasi-égalité entre hommes et femmes, soit 4 fois plus de cas qu'en 1980, et même 5,5 fois plus pour les femmes. Et l'article de M. Malvezzi (*Annals of Oncology*, janvier 2015) souligne le fait que c'est, avec le cancer du poumon, le seul cancer dont la mortalité s'est nettement élevée chez la femme.

Les signes évocateurs de pathologie pancréatique - douleur abdominale persistante, perte de poids, ictère, car le méat du canal excréteur est voisin de celui du cholédoque - sont malheureusement déjà tardifs. Le diagnostic se fait par échographie, endoscopie, biopsies, scanner, IRM.

Le tabac fumé est responsable de 25 % à 30 % des cancers du pancréas, proportionnellement à la quantité et à la durée du tabagisme. Le tabac non fumé (snus) doublerait le risque, alors que la cigarette le triple, selon J. Luo (*The Lancet*, juin 2007). Les nitrosamines du snus en seraient responsables, mais ce résultat est controversé par des études suédoises.

L'alcool exerce un rôle cancérigène indirect par le biais d'une inflammation chronique de la glande, la pancréatite chronique, elle-même favorisée par le tabac. L'association tabac-alcool avance l'âge

de survenue de ce cancer de 10 ans. Un diabète de type 2 évoluant depuis plus de 10 ans peut aussi en être responsable ; or on sait que le tabagisme favorise l'installation d'un diabète de type 2. L'obésité, le manque d'activité physique, l'excès de consommation de viandes rouges, de même que l'exposition professionnelle aux hydrocarbures, aux colorants et aux pesticides interviennent aussi. Tous ces facteurs peuvent être intriqués, comme c'est le cas pour de nombreux cancers.

Le traitement chirurgical du cancer du pancréas est le seul qui puisse guérir le patient, mais il est complexe, car il faut retirer tout ou partie du pancréas, mais aussi le duodénum et la vésicule biliaire, et faire de nombreuses anastomoses pour rétablir le circuit digestif. Seuls 15 % des malades peuvent en bénéficier car le diagnostic est trop souvent tardif. Quand la chirurgie n'est pas possible, des prothèses biliaire et duodénale peuvent être posées, mais souvent le traitement se limitera à une radio-chimiothérapie. La chimiothérapie est lourde, la plus efficace associant 4 médicaments, dont les actions sont différentes et complémentaires. Des thérapies ciblant la famille des récepteurs de facteur de croissance pour éviter la multiplication cellulaire et la formation de métastases peuvent être associées. Mais la survie à 1 an est seulement de 20 %.

Des chercheurs de l'Inserm de Toulouse ont mis au point une injection unique intra-tumorale d'un virus oncolytique pour détruire les cellules tumorales du pancréas chez des souris, ce qui fait naître beaucoup d'espoirs.

## Cancer colorectal

Le cancer colorectal est le 3e cancer le plus fréquent en France (42 148 cas en 2012) et le 2e en termes de mortalité (18 082 décès). Son incidence est élevée pour les deux sexes, mais sa vitesse de progression semble se ralentir depuis 2005. En dehors des formes familiales ou héréditaires de révélation précoce, c'est un cancer de personnes âgées de plus de 50 ans. Le taux de survie à 5 ans dépend du stade auquel il est diagnostiqué, mais il reste faible (11 %) pour les cancers métastasés.

Le cancer colorectal se développe dans la plupart des cas sur une tumeur bénigne de la muqueuse appelée polype dont l'évolution peut aboutir à la cancérisation, d'où l'intérêt du dépistage organisé à partir de 50 ans qui permet d'objectiver la présence de ces polypes qui pourront être retirés par voie endoscopique avant dégénérescence.

Les facteurs de risque sont l'obésité, une alimentation déséquilibrée avec trop de viandes rouges et de charcuterie, pas assez de fruits et légumes, le tabac et l'alcool. Le tabac aug-

mente le risque de 50 % chez les fumeurs de plus d'un paquet de cigarettes par jour, et de nombreuses études américaines associent le risque à la durée du tabagisme. Dans la Nurses' Health Study, la période d'induction pour l'apparition du cancer est d'au moins 35 ans. Dans la Cancer Prevention Study II qui a suivi une cohorte de 780 000 personnes et dont les résultats ont été publiés en 2000, il faut 20 ans ou plus de tabagisme pour augmenter le risque.

Le risque combiné tabac-alcool chez les fumeurs buvant plus de 60 g d'alcool/jour (6 verres de vin) est 8,6 fois plus élevé que chez les non-fumeurs buvant moins d'un verre/jour (cité par HAS, 2011). Le tabac serait responsable de polypes plus gros qui dégénèreraient plus facilement, et on a trouvé dans les tumeurs des fumeurs des anomalies moléculaires génétiques et épigénétiques en rapport avec le tabac. Chez les patients fumeurs et buveurs, le cancer se développe 5 à 8 ans plus tôt que chez les non-fumeurs et/ou non-buveurs réguliers d'alcool.

Les signes cliniques sont souvent tardifs : hémorragies, syndrome occlusif. Le diagnostic est assuré par la coloscopie qui permet les biopsies. Le traitement chirurgical, qui consiste en une ablation élargie de la tumeur, peut nécessiter une colostomie temporaire, voire définitive si la tumeur est rectale. Une radio-chimiothérapie de complément avant ou après l'intervention peut être nécessaire.

C'est un cancer qui a beaucoup bénéficié des progrès de la chirurgie et des thérapies ciblées. Actuellement, il est possible de retirer des métastases hépatiques bien localisées, mais celles de petite taille et plus disséminées peuvent être traitées par radio-fréquence, de même que les métastases pulmonaires. Des injections intra-hépatiques de sphères radioactives, des médicaments anti-angiogéniques, des anticorps monoclonaux visant le facteur de croissance EGF, permettent à des patients de survivre dans de meilleures conditions et de façon plus prolongée malgré leurs métastases au foie, aux poumons ou à d'autres organes.



# Les cancers attribuables au tabac

## Cancer de l'estomac

Avec 6 550 cas estimés en 2012, deux fois plus chez l'homme que chez la femme, le cancer de l'estomac est responsable de plus de 4 400 décès par an en France. C'est un cancer dont l'incidence a décliné grâce au changement de mode de cuisson (moins de grillades, dont la combustion fabrique des hydrocarbures aromatiques polycycliques et des nitrosamines) et de la conservation des aliments par le froid et non plus par fumage ou salaison. Actuellement, 8 fois sur 10, ce cancer est provoqué par une infection à *helicobacter pylori*, une bactérie responsable d'une inflammation chronique de la muqueuse gastrique. Dans 30 % des cas, le tabac a une coresponsabilité. À partir des 500 000 Européens de l'étude Epic, C.A. Gonzalez (International J. of Cancer, novembre 2003) a établi le risque relatif pour un fumeur de développer un cancer gastrique : il

est compris entre 1,73 et 1,87 selon le sexe, augmentant en fonction de la durée du tabagisme et de la quantité fumée. Et la région du cardia est plus touchée que la partie distale de l'estomac.

Le traitement chirurgical est le seul traitement possiblement curatif, l'ablation de la partie malade nécessitant une anastomose oesojéjunale ou gastrojéjunale, selon l'importance du sacrifice. Il est le plus souvent complété ou précédé par une radio-chimiothérapie. Une thérapie ciblée par trastuzumab peut être proposée dans des cancers avancés avec métastases, en cas de positivité HER2.

## Cancer du foie

La progression de son incidence en France est surprenante : 8 723 cas en 2012, soit 4,5 fois plus qu'en 1980. C'est un cancer masculin à 80 %, et le plus souvent de personnes âgées. Son taux de survie à 5 ans serait de 20 % si le cancer est résectable. Très répandu dans le monde, il y fait 750 000 morts. Dans les pays en développement, il est en rapport avec le taux très élevé d'hépatites B et C et l'infestation des aliments par une mycobactérie, l'aflatoxine. En France, il est l'aboutissement de maladies chroniques du foie comme la cirrhose alcoolique ou une hépatite B et C. Il survient rarement sur un foie sain. L'alcool, selon le CIRC, en est responsable à 31,8 % chez l'homme et 8,4 % chez la femme. Le tabac est un facteur de risque important, associé à l'alcool, et indépendamment de la consommation d'alcool. Ce cancer est reconnu comme maladie professionnelle après exposition au chlorure de vinyle monomère, à l'arsenic, aux hépatites et aux radiations ionisantes.

Les symptômes de ce cancer sont peu spécifiques, et même si le foie est un organe facilement accessible à l'examen clinique, le diagnostic se fait par les examens complémentaires : échographie, biopsie, scanner, etc.

Le chirurgien peut enlever la partie atteinte, car cet organe régénère facilement, mais à condition que le foie restant soit sain. Dans le cas contraire, une greffe est nécessaire, si l'état général du malade le permet et si un sevrage alcoolotabagique est entrepris. L'exclusion des fumeurs de la liste d'attente des transplantations hépatiques avait été évoquée dans un article récent (R.P. Bright, Current Opinion Organ Transplant., février 2010), basée sur le fait que les fumeurs présentent un fort taux de complications mettant en jeu la survie du greffon et même leur vie après l'intervention.

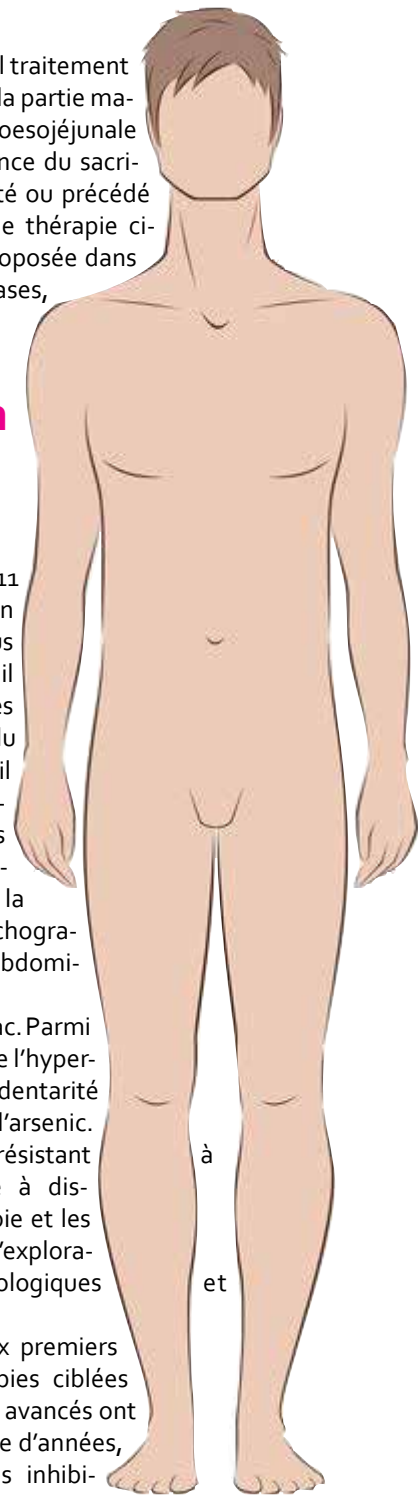
La destruction tumorale par radio-fréquence par voie percutanée peut être proposée quand la tumeur est de petite taille. La chimioembolisation transartérielle hépatique s'adresse à des tumeurs multiples. Une chimiothérapie peut être envisagée en cas de contre-indication à la chirurgie ou de métastases, mais elle est difficile à pratiquer chez les cirrhotiques. Enfin, les thérapies ciblées se développent.

## Cancers du rein et des voies urinaires

Pathologie fréquente, estimée à 11 573 cas en 2012, le cancer du rein de l'adulte touche deux fois plus d'hommes que de femmes, et il a été responsable de 3 950 décès cette même année. Le pronostic du carcinome rénal est bon quand il est décelé très précocement, c'est-à-dire de façon fortuite, avant les premiers symptômes comme l'hématurie, les douleurs lombaires et la fièvre. Le diagnostic suspecté à l'échographie est confirmé par le scanner abdominothoracique.

26% de ces cancers sont dus au tabac. Parmi les autres facteurs de risque, on cite l'hypertension artérielle non traitée, la sédentarité et l'obésité, le trichloréthylène et l'arsenic. Le cancer du rein de l'adulte est résistant à la chimiothérapie, et métastase à distance dans les os, le cerveau, le foie et les poumons, d'où la nécessité d'explorations complémentaires, radiologiques scintigraphiques.

L'ablation du rein est efficace aux premiers stades, et de nombreuses thérapies ciblées améliorant le pronostic des stades avancés ont été développées depuis une dizaine d'années, qu'il s'agisse d'anti-angiogéniques inhibiteurs du facteur de croissance vasculaire ou d'inhibiteurs de la protéine mTor qui s'opposent à la division des cellules cancéreuses. Dans les cas non opérables pour raisons diverses, on a proposé avec un certain succès l'ablation par radio-fréquence et la cryothérapie.





## Leucémie myéloïde chronique (LMC)

C'est un cancer du sang et de la moelle associé à une anomalie génétique par translocation dans les cellules souches entre deux chromosomes, formant le chromosome de Philadelphie. Maladie rare, qui compte environ 600 nouveaux cas par an en France, elle atteint majoritairement les personnes de la soixantaine et se traduit par une production excessive de globules blancs.

Son pronostic est bon avec une longue survie tant qu'elle reste au stade chronique et que le malade est sous thérapie ciblée par le Glivec®, un inhibiteur de la mutation qui est responsable de la maladie. En cas d'échec, une greffe de moelle doit être effectuée.

Les facteurs de risque sont mal connus, mais on sait que la LMC peut survenir après exposition excessive aux radiations ionisantes, aux pesticides et au benzène. Or la fumée de tabac contient du benzène, classé cancérigène du groupe 1 du CIRC.

Une LMC pourrait-elle être secondaire à l'exposition active et passive à la fumée de tabac à chicha ? Une équipe de San Diego en Californie (N. Kassem, Cancer Epidemiol., Biomarkers and Prevention, novembre 2014) a recherché dans les urines de 208 étudiants, dont la moitié de non-fumeurs, un métabolite du benzène après une séance de 3 heures de chicha, soit dans un bar, soit dans un appartement privé.

Le taux de ce métabolite était multiplié par 4,2 pour les fumeurs actifs dans le bar à chicha, et par 2,6 pour les non-fumeurs. Après une séance dans un appartement, les taux étaient moins élevés. Or, un quart des étudiants américains, hommes et femmes, et entre 6 % et 8 % des lycéens sont consommateurs réguliers de narguilé et le considèrent comme une pratique sociale normale, s'exposant non seulement au risque de leucémies, mais aussi à celui de cancer de la bouche et du poumon et à toutes les maladies liées au tabac. Le narguilé n'est donc pas une pratique alternative sûre à la cigarette.

# Fumer pendant et après un cancer

De nombreuses études font état de patients - 65 % par exemple dans la Shanghai Cohort Study - continuant à fumer après le diagnostic, et même en cas de cancer du poumon.

Pourtant on sait que l'arrêt du tabac amène des bénéfices immédiats ou à long terme, comme la diminution des complications respiratoires per et post-opératoires, une meilleure sensibilité aux traitements, une amélioration de la tolérance à ceux-ci, une augmentation de la survie à 5 ans et une diminution du risque de second cancer.

Chez les patients qui doivent être opérés, le tabagisme augmente les complications de l'anesthésie générale, les complications post-opératoires pulmonaires, retarde la cicatrisation et augmente le risque d'infection du site opératoire.

Continuer à fumer diminue la réponse à la chimiothérapie, accélère le métabolisme des médicaments, rendant ainsi les doses insuffisantes, mais exacerbe potentiellement les effets secondaires, dont la toxicité cardiaque et pulmonaire, et augmente le risque d'infection. In vitro, P. Dasgupta et coll. (Proc. Natl. Acad. Sciences, avril 2006) ont montré que la nicotine inhibe les antitumoraux, comme le taxol ou le cisplatine, utilisés dans le cancer du poumon, en augmentant la concentration intra-cellulaire de deux protéines qui empêchent la destruction des cellules cancéreuses.

Pendant la radiothérapie, fumer réduit l'efficacité du traitement, augmente le risque de pneumopathie radique pour les cancers du poumon ou situés dans le thorax, favorise la nécrose des tissus mous et osseux (ASCO, Tobacco Cessation Guide, cité par l'INCa, « Le cancer en France en 2014 »). Une étude ancienne de 1993 (G.P. Browman, NEJM) a montré que les patients atteints de cancers de l'oropharynx qui fumaient après leur radiothérapie avaient 2 fois moins de chances de survie à 2 ans que ceux qui avaient arrêté (39 % contre 66%).

M. Zelefsky et coll. ont analysé les données de près de 2 400 patients traités par radiothérapie externe pour un cancer de la prostate entre 1988 et 2005 au Memorial Sloan-Kettering de New York (BJU International, 27 janvier 2015). Neuf sur dix étaient fumeurs ou anciens fumeurs. Le risque de récurrence était de 40 % plus élevé chez les fumeurs par rapport à ceux qui n'avaient jamais fumé de leur vie, celui de métastases multiplié par 2,4 et celui de décès par 2,25. Les effets secondaires urologiques étaient plus nombreux. Pour M. Zelefsky, le tabagisme, en diminuant la quantité d'oxygène au sein des tumeurs, réduit la sensibilité des cellules cancéreuses à la radiothérapie.

Le risque de second cancer chez le fumeur est multiplié par 1,36 chez les patients déjà atteints de cancers, mais cette augmentation est plus marquée pour les cancers des voies aérodigestives supérieures, du larynx, de l'œsophage et du poumon, pour les cancers liés à la consommation de tabac et d'alcool chez les personnes alcoolotabagiques. À l'inverse, le risque rejoint celui du non-fumeur entre 5 et 20 ans après le sevrage (INCa, Les cancers en France en 2014).

M.S. Shiels et L.M. Morton (J. of Clin. Oncology, novembre 2014) ont recueilli les données de 5 études de cohorte portant sur environ 15 000 patients ayant souffert de cancers du poumon, de la vessie, des reins ou des voies aérodigestives supérieures. Comparés à des cancéreux non fumeurs, les cancéreux fumeurs ont un risque supplémentaire de 3 % à 8 % de présenter un second cancer en rapport avec le tabac dans les 5 ans.

À l'inverse, de nombreux patients atteints de cancer décident à l'occasion du diagnostic d'entreprendre un sevrage pendant leur traitement, surtout s'ils relient le cancer à leur tabagisme, ils souhaitent mener une vie plus saine et s'impliquer dans la réussite de leur traitement. L'oncologue doit les y aider en leur proposant une consultation de soutien par des tabacologues lors du séjour hospitalier ainsi que des traitements d'aide à l'arrêt. Or, un tiers seulement le proposeraient, estimant que le malade traverse une période trop difficile pour qu'on lui impose une contrainte supplémentaire, alors qu'ils vont insister sur des mesures diététiques comme la réduction de la consommation d'alcool

## L'intérêt du sevrage tabagique

Le sevrage est toujours utile au fumeur aussi bien en prévention des cancers que de toute autre maladie associée au tabagisme, et ce d'autant plus qu'il sera précoce.

P. Jha et R. Peto, poursuivant les travaux de R. Doll (N. Engl. J. Med., janvier 2013), soulignent le fait qu'un fumeur perd au moins dix ans d'espérance de vie par rapport à un non-fumeur. L'arrêt avant 40 ans réduit le risque de mort associée au tabagisme de 90 %, et l'arrêt entre 25 et 34 ans permet de regagner les dix ans d'espérance de vie perdus par ceux qui continuent à fumer. Entre 45 et 54 ans, le fumeur sevré récupère six ans.

« Une diminution du risque de cancer du poumon chez les anciens fumeurs, par rapport aux fumeurs actuels semblables

en tout autre point, apparaît entre 5 et 9 ans après l'arrêt, et elle est proportionnelle à la durée de l'arrêt. Arrêter de fumer avant 50 ans réduit substantiellement le risque de cancer du poumon par rapport aux fumeurs qui n'arrêtent pas. L'arrêt du tabac après un cancer du poumon améliore le pronostic de survie à 5 ans et diminue le risque de récurrence, le risque de développer un second cancer étant également plus faible » (A. Parsons, 2010, cité par l'INCa, Les cancers en France en 2014).

Après 10 ans, le risque de cancer des voies aérodigestives supérieures, de la vessie et du pancréas diminue.

Le sevrage du tabac chez un malade atteint de cancers associés au tabac comme les maladies cardio-vasculaires et respiratoires.

### Qu'est-ce qu'on gagne à arrêter de fumer ?

L'arrêt du tabac, s'il est difficile, réserve souvent de bonnes surprises. Quelle que soit la quantité de tabac consommée et même si on a fumé très longtemps ! Il n'est jamais trop tard pour amener en les premiers bénéfices de l'arrêt du tabac sont quasi immédiats.



**20 minutes** après la dernière cigarette  
La pression sanguine et les pulsations du cœur redeviennent normales.

**8 heures** après la dernière cigarette  
La quantité de monoxyde de carbone dans le sang diminue de moitié. L'oxygénation des cellules redevient normale.

**24 heures** après la dernière cigarette  
Le risque d'infarctus du myocarde diminue déjà. Les poumons commencent à éliminer le mucus et les résidus de fumée. Le corps ne contient plus de nicotine.

**48 heures** après la dernière cigarette  
Le goût et l'odorat s'améliorent. Les terminaisons nerveuses du goût commencent à repousser.

**72 heures** après la dernière cigarette  
Respirer devient plus facile. Les bronches commencent à se relâcher et on se sent plus énergique.

**2 semaines à 3 mois** après la dernière cigarette  
La toux et la fatigue diminuent. On récupère du souffle. On marche plus facilement.

**1 à 9 mois** après la dernière cigarette  
Les cils bronchiques repoussent. On est de moins en moins essoufflé.

**1 an** après la dernière cigarette  
Le risque d'infarctus du myocarde diminue de moitié. Le risque d'accident vasculaire cérébral rejoint celui d'un non-fumeur.

**5 ans** après la dernière cigarette  
Le risque de cancer du poumon diminue presque de moitié.

**10 à 15 ans** après la dernière cigarette  
L'espérance de vie redevient identique à celle des personnes n'ayant jamais fumé.

### Quels sont les risques liés au tabagisme ?

**Les cancers :**  
les goudrons contenus dans la fumée sont les principales substances responsables des cancers liés au tabagisme. Un cancer sur trois est dû au tabac. Le plus fréquent est le cancer du poumon, dont 90 % des cas sont liés au tabagisme actif. Mais d'autres cancers sont également causés par le tabac : gorge, bouche, lèvres, pancréas, reins, vessie.



Source : Dépliant Inpes, Pourquoi arrêter de fumer ?



# MÊME BIEN HABILLÉE LA CIGARETTE RESTE UN POISON

Paquets tendance,  
cigarettes aromatisées...  
L'industrie du tabac  
est prête à tout pour  
vous faire oublier que  
la cigarette tue plus de  
6 000 femmes par an en France.

31 mai - Journée mondiale sans tabac



[tabac-info-service.fr](http://tabac-info-service.fr)

**39 89** 0,38 €/min.

tarif de jour et de nuit 0,03 €/min + TVA  
tarif de nuit de 22h à 5h 0,05 €/min + TVA

# Que retenir de cette liste des risques de cancer chez le fumeur ?

Le fumeur est exposé au risque de développer différents cancers, et pas seulement au niveau des poumons.

Le risque est proportionnel à la quantité fumée et surtout à la durée du tabagisme.

Le facteur de risque que constitue le tabac a un poids qui varie de moins de 2 à plus de 10, voire 20 selon le type de cancer.

Le fumeur qui développe un cancer le fait toujours quelques années plus tôt que le non-fumeur.

La survie du fumeur après cancer est toujours inférieure à celle du non-fumeur et moindre que celle du fumeur sevré depuis plus d'un an. Son traitement anti-cancéreux est moins efficace. Le sevrage du tabac apporte un bénéfice important pour la réussite du traitement.

La survie après traitement est d'autant plus réduite que le malade continue à fumer, et il est alors plus exposé à la survenue d'un second cancer.

Les cancers ont coûté 17 milliards d'euros à la France en 2009, dont la plus grande partie était en rapport avec les pertes de productivité liées aux décès prématurés. C'est moins coûteux que les soins des maladies cardio-vasculaires, mais plus important pour les pertes de productivité. Le cancer du poumon est le plus coûteux de ces cancers (R. Luego Fernandez, The Lancet Oncology, novembre 2013).

On ne saurait donc trop insister sur la nécessité d'une prévention primaire efficace visant à éloigner les jeunes du tabac et sur l'importance d'un soutien aux fumeurs qui souhaitent se sevrer.

## Prochain numéro

La prochaine Chronique sera dédiée aux autres maladies provoquées par le tabagisme chez le fumeur adulte.

La Chronique *du Dr Mesny*

Ce bulletin de santé est édité par l'association Les Droits des Non Fumeurs. Il est rédigé par le docteur Jeanne Mesny, membre du conseil d'administration de l'association.

N° ISSN : 2256-621X

Mars 2015

Association DNF  
13 rue d'Uzès  
75 002 PARIS  
Tel/Fax : 01 42 77 06 56  
[www.dnf.asso.fr](http://www.dnf.asso.fr)

