

LE CANCER DU POUMON

Epidémiologie et facteurs étiologiques

N. FRUSCH (1), L. BOSQUÉE (2), R. LOUIS (3)

RÉSUMÉ : Le cancer du poumon est la première cause de décès par cancer au monde. Malgré les avancées thérapeutiques, le pronostic de cette pathologie reste effroyable. Tous stades confondus, le pourcentage de survie à cinq ans est de 15%. Le tabac est, de loin, le premier facteur de risque de cette pathologie. Des progrès récents ont été réalisés dans l'identification des mécanismes cellulaires et des facteurs génétiques qui favorisent l'émergence du cancer pulmonaire.

MOTS-CLÉS : Cancer du poumon - Epidémiologie - Etiologie - Facteurs de risque

LUNG CANCER

SUMMARY : Lung cancer is the most frequent cause of death by cancer worldwide. Despite improvements in the treatment the vital prognosis remains poor with an estimated 5-year survival rate of 15 % all stages together. Even if some environmental exposure may favour apparition of the disease, tobacco smoking is by far the greatest risk factor for developing lung cancer. Recent progresses have been made on the identification of cellular mechanisms and genetic abnormalities that make the patients more prone to develop lung cancer.

KEYWORDS : Lung Cancer - Epidemiology - Etiology - Causal factors

INTRODUCTION

Le cancer du poumon a, à juste titre, une connotation négative, à la fois dans le monde médical et le grand public. En effet, malgré toutes les avancées thérapeutiques, le cancer du poumon reste grevé d'une mortalité conséquente. Une des raisons principales en est que le moment de découverte de cette affection est trop souvent tardif, à un stade avancé ou métastatique. Par ailleurs, le cancer du poumon et sa prise en charge médicale ont un impact économique non négligeable, en termes de coûts directs et indirects. Il nous est apparu approprié de faire le point sur cette maladie répandue dans nos sociétés occidentales. Nous nous proposons de publier une série d'articles consacrés aux aspects étiologiques, diagnostiques et thérapeutiques du cancer du poumon. Dans ce premier article, nous analyserons l'épidémiologie et les facteurs étiologiques et décrirons brièvement certains mécanismes favorisant la cancérogenèse.

INCIDENCE ET MORTALITÉ

Avec une incidence mondiale d'1,2 million de nouveaux cas par an et une mortalité touchant 1,1 million de personnes par an, le cancer du poumon est la première cause mondiale de décès par néoplasie. Tous stades histopathologiques confondus, le taux de survie à cinq ans est de 14 % (1). Les hommes représentent 85 % des patients touchés par cette maladie.

Les taux d'incidence et de mortalité du cancer du poumon calculés en 2000 sur une tranche d'âge de 0 à 64 ans montraient des variations importantes parmi les pays européens. La Bel-

gique avait des taux d'incidence et de mortalité standardisés pour l'âge plus importants que certains de ses voisins (Tableaux I- II) (Fig.1) (2).

Comme le montre la figure 1 sur l'incidence du cancer du poumon en France pendant l'année 2000, la tranche d'âge la plus touchée se situe entre 65 et 80 ans (3).

EVOLUTION DES DIFFÉRENTS TYPES HISTOLOGIQUES DE CANCER DU POUMON

Plus de 90% des cancers du poumons sont dus aux quatre types histologiques suivants : l'adénocarcinome, l'épithélioma épidermoïde, le carcinome à grandes cellules et le carcinome à petites cellules (ou grains d'avoine) (4). Pour des raisons de pronostic et de stratégie thérapeutique divergentes, on classe les cancers du poumon en deux grandes catégories : les cancers du poumons non à petites cellules (CPNPC) (adénocarcinome, épithélioma épidermoïde, carcinome à grandes cellules, broncho-alvéolaire, etc.) et les cancers du poumons à petites cellules (CPPC) (Fig. 2)

TABLEAU I : ESTIMATIONS DE L'INCIDENCE DU CANCER DU POUMON EN EUROPE EN 2000

Pays	TISA (hommes)	TISA (femmes)
Hongrie	95.5	86.2
Pologne	78.2	71.5
Suède	21.4	22.6
Italie	59.4	52.6
Belgique	76.4	70.8
France	53.5	48.5
Luxembourg	60.5	56.7
Suisse	48.5	41.2

TISA : taux d'incidence standardisé pour l'âge de 0 à 65 pour 100.000 personnes-années.

1) Etudiant en médecine, ULg.

(2) Chef de Clinique, (3) Chef de Service, Service de Pneumologie, CHU de Liège.

TABEAU II : ESTIMATIONS DE LA MORTALITÉ DU CANCER DU POUMON EN EUROPE EN 2000.

Pays	TMSA (hommes)	TMSA (femmes)
Hongrie	86.2	20.0
Pologne	71.5	11.3
Suède	22.6	12.6
Italie	52.6	8.2
Belgique	70.8	9.6
France	48.5	6.7
Luxembourg	56.7	10.9
Suisse	41.2	9.8

TMSA : taux de mortalité standardisé pour l'âge pour 100.000 personnes-années.

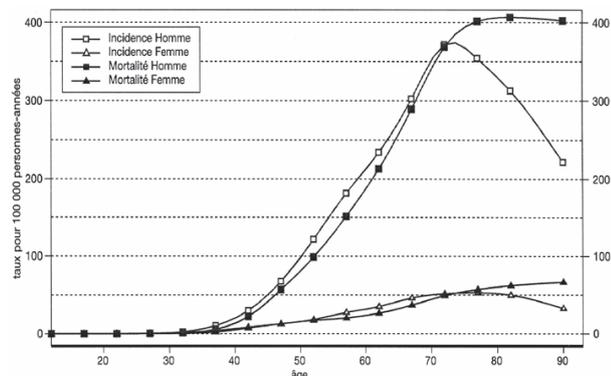
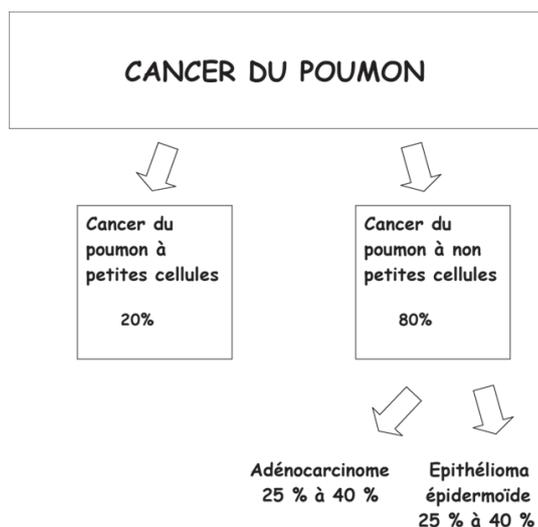


Figure 1 : Incidence et mortalité du cancer du poumon par tranche d'âge dans la population française en 2000 (3).



Le taux d'adénocarcinome est en nette progression, les taux de 25 à 40 % représentent les variations interséries.
 D'après « Robbins Pathologic Basis of Disease », sixième édition par Cotran, Kumar and Collins, 1999 Saunders Company, Philadelphia, Pennsylvania

Figure 2 : Répartition des cancers du poumon selon les types histologiques les plus fréquents

Au début de l'épidémie, dans les années soixante, les cancers les plus fréquents étaient l'épithélioma épidermoïde et le cancer à petites cellules (5). Mais depuis la fin des années quatre-vingt, ils ont été détrônés par l'adénocarcinome qui est, à l'heure actuelle, le cancer du poumon le plus fréquent (6). Ceci peut s'expliquer par une amélioration des techniques diagnostiques, comme l'utilisation de marqueurs de la mucine, mais surtout par une modification des habitudes tabagiques. Avec l'apparition des cigarettes «light», le fumeur doit inhaler une quantité plus importante d'air pour assouvir ses besoins en nicotine, ce qui entraîne un dépôt plus important d'agent cancérigène au niveau des bronchioles et des alvéoles (7). Il y a également dans les cigarettes actuelles plus de nitrates, ce qui semble accroître le risque de développer un adénocarcinome (8). Par contre, elles sont moins riches en hydrocarbures polycycliques aromatiques qui sont expérimentalement responsables des épithéliomas épidermoïdes.

En ce qui concerne le CPPC, on remarque une diminution statistiquement significative au cours de ces trente dernières années dans la population américaine (9). Ceci s'explique en partie par une diminution de la consommation tabagique au cours de ces années dans ce pays.

FACTEURS DE RISQUE ENVIRONNEMENTAUX

LE TABAC

Depuis les années cinquante, il a été démontré formellement que le tabagisme était un facteur de risque indéniable de néoplasie pulmonaire (10). Il en est même le premier facteur de risque, quel que soit le type histologique, même s'il favorise davantage le développement de carcinomes épidermoïdes et d'adénocarcinomes à petites cellules. Il n'y a pas de seuil minimal de consommation en dessous duquel la consommation tabagique ne présenterait pas un facteur de risque de cancer du poumon (11). On sait que l'élément déterminant pour le risque de carcinogénèse est plus la durée d'exposition au tabac que le nombre total de cigarettes fumées (12). Le fait de commencer à fumer jeune accroît le risque carcinogénique (13). On voit apparaître un décalage d'une vingtaine d'années entre les courbes de consommation du tabac et l'incidence du cancer du poumon. Ceci est lié à l'histoire naturelle de la carcinogénèse pulmonaire (14). La fraction des cancers bronchiques attribuable au tabac est évaluée à 91 % chez l'homme et à 57 % chez la femme. Le risque de développer un cancer du poumon chez l'homme fumeur est 24

TABLEAUX III : MODIFICATIONS DE LA CONSOMMATION TABAGIQUE PAR HABITANT DE PLUS DE 15 ANS PAR ANNÉE ENTRE 1970 ET 1994

Pays	Consommation en grammes		Modification %
	1970	1994	
Royaume-Uni	3024	1855	-38.7
Suède	1309	874	-33.2
Finlande	1924	1384	-28.1
Allemagne	2529	2004	-20.8
Norvège	2025	1615	-20.2
Pays-Bas	2343	2075	-11.4
Autriche	2300	2128	-7.5
Danemark	2260	2135	-5.5
Islande	1841	1905	3.5
France	1836	1944	5.9
Irlande (1990)	2382	2551	7.1
Espagne	2247	2444	8.8
Italie	1710	1862	8.9
Grèce (1992)	2261	2583	14.2
Belgique/Luxembourg	2473	2868	16.0
Portugal	1393	2287	64.2

fois plus important que chez le non-fumeur; chez la femme, par contre, il est 9 fois plus important chez la fumeuse que chez la non-fumeuse. On note une diminution du risque chez les patients ayant arrêté de fumer par rapport à ceux chez qui le tabagisme persiste. Cette diminution est d'autant plus importante que la durée d'abstinence tabagique est longue. On estime qu'une personne ayant arrêté depuis 10 ans à cinq fois moins de chance de développer un cancer bronchique qu'une personne persistant dans ce comportement (15).

Le tableau III montre l'évolution du tabagisme en Europe entre 1970 et 1994. On remarque qu'en 1994 la Belgique occupait la triste première place au rang de la consommation tabagique par habitant de plus de 15 ans (2). Un modèle schématique communément admis décrit l'évolution de l'épidémie tabagique. Cette épidémie se décompose en quatre phases. Dans une société, le tabagisme s'installe d'abord chez les hommes dont le niveau socio-économique est élevé. Puis il envahit les hommes dont le statut socio-économique est plus faible. L'épidémie tabagique croît jusqu'à un maximum puis subit une régression. C'est ce qui s'est passé aux Etats-Unis et en Europe où la proportion d'hommes fumeurs est depuis quelques années en régression. L'épidémie atteint de la même manière la femme, mais avec quelques années de décalage. Ceci explique qu'en France l'épidémie des maladies liées aux tabac a sûrement atteint son pic probable chez l'homme, alors que chez la femme l'épidémie des maladies liées au tabac ne fait que débuter (16). Si la plupart des

pays occidentaux se trouvent dans cette phase de décroissance, les pays en voie de développement sont, quant à eux, toujours en phase de croissance de consommation tabagique.

C'est non seulement la consommation active de tabac, mais aussi l'inhalation passive de la fumée exhalée par les fumeurs actifs qui accentuent le risque cancérigène pour le poumon. A cet égard, il est intéressant de noter que, depuis 2002, l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) a reconnu le rôle cancérigène pour le poumon de l'exposition passive à la fumée de tabac, même si le risque est nettement moindre que chez le fumeur actif.

FACTEURS PROFESSIONNELS

L'exposition à l'amiante

De par ses propriétés d'isolant thermique et son incroyable résistance, l'amiante a connu de multiples utilisations industrielles. De nombreux ouvriers sont ou ont été exposés à l'amiante (production de garniture de frein, extraction de minerais, installation de matériel friable à base d'amiante, électriciens, plombiers, maçons...). Une étude française de 2003 montre que 12 % des cancers du poumon chez les hommes de plus de 55 ans et environ 7 % dans la tranche d'âge de 35 à 55 ans peuvent être attribués à une exposition professionnelle à l'amiante (17). On note un effet synergique du tabagisme et de l'exposition à l'amiante sur le risque de développer un cancer bronchique (18) (Fig. 3).

Autres expositions à risque

En 1997, la silice a été classée comme cancérigène par le Comité International de Recherche sur le Cancer. Récemment, l'exposition au cadmium chez des ouvriers flamands a été reconnue comme responsable de cancer du poumon (19). Par ailleurs arsenic, nickel, chrome, gaz

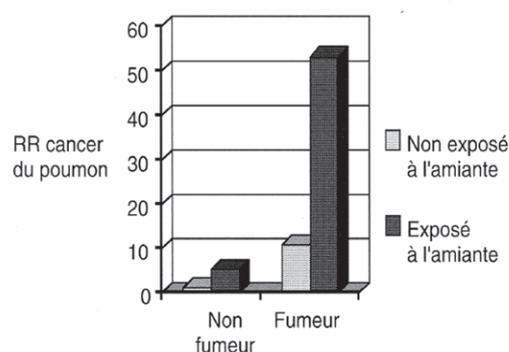


Figure 3 : Effet multiplicateur du tabagisme et de l'exposition à l'amiante sur le risque relatif de cancer du poumon (17).

moutarde sont autant d'autres facteurs reconnus.

Le radon

Le radon est un gaz radioactif naturel émis par certains sols et, en particulier, par les sols schisteux auquel le poumon est exposé par inhalation. Une méta-analyse de 2003 montre une augmentation de 24 % du risque de cancer de poumon chez les patients exposés dans leur maison à une radiation au radon de 150 Bq/m³ (20).

La pollution atmosphérique

La mortalité par cancer du poumon est plus importante en milieu urbain qu'en milieu rural (21). Les hydrocarbures polycycliques aromatiques provenant de la combustion du fuel fossile et des émissions du diesel plus abondant dans l'air urbain pourraient expliquer cette observation (22).

L'alimentation

Une analyse regroupant 8 études prospectives concernant 3.206 cas détectés de cancer du poumon parmi 430.281 sujets suivis pendant 6 à 16 ans a démontré, pour une consommation tabagique identique, une réduction de 16 à 23 % du cancer bronchique chez les individus consommant régulièrement des fruits. L'effet protecteur de la consommation de légumes est moins important (23).

COMORBIDITÉS

Comme Tockman l'a démontré en 1994, à consommation tabagique égale, les patients porteurs d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) ont un risque relatif significativement plus important de développer un cancer du poumon, quel que soit le type histopathologique de celui-ci (24).

Les fibroses et les cicatrices pulmonaires augmentent aussi le risque du cancer du poumon, particulièrement celui d'adénocarcinome.

PRÉDISPOSITION GÉNÉTIQUE

La relation entre tabagisme et cancer du poumon est indiscutable.

Mais, comme seuls 10 à 15 % des fumeurs réguliers et que des personnes n'ayant jamais fumé développeront cette pathologie, on pense qu'il existe une certaine sensibilité génétique aux agents cancérigènes environnementaux.

Quelques études se sont concentrées sur le polymorphisme génique au niveau des voies

métaboliques d'activation des substances cancérigènes, des voies de détoxification et des mécanismes de réparation de l'ADN.

Pour se lier à l'ADN et induire des lésions géniques, les hydrocarbures polycycliques aromatiques (présents dans les cigarettes) doivent être métabolisés par des enzymes du cytochrome P450. Le CYP1A1 et le CYP2D6 font partie de celles-ci. Pour le CYP1A1, le polymorphisme MspI et une mutation au niveau du codon 462 de l'exon 7 du gène codant pour cette enzyme (cette dernière mutation appelée Ile462Val entraîne le remplacement de la valine par l'isoleucine à proximité du site protéique liant l'hème) étaient associés à un risque accru de développer un cancer du poumon. Les sujets porteurs du phénotype CYP2D6 métaboliseur rapide de la débrisoquine pourraient être à risque accru de développer une néoplasie pulmonaire, mais les résultats des études portant sur ce sujet sont contradictoires.

La glutathion S-transférase est une enzyme détoxifiant les métabolites réactifs des hydrocarbures aromatiques polycycliques. Certains polymorphismes géniques de cette enzyme ont été associés au cancer du poumon. Une méta-analyse a montré que les patients ne possédant pas l'allèle GSTM1 étaient plus à risque que ceux le possédant. La conjugaison de la présence de l'allèle CYP1A1 Ile462Val et de l'absence d'allèle GSTM1 augmenterait de quatre fois le risque de développer un cancer du poumon chez le sujet non fumeur (25).

MODIFICATIONS GÉNÉTIQUES AU SEIN DE LA TUMEUR

Certaines études ont montré que le récepteur au facteur de croissance épithélial (EGFR) était régulièrement modifié dans les néoplasies épithéliales (26). L'EGFR est une tyrosine kinase de la famille ErbB. Ce récepteur se trouve sous forme de monomère lorsqu'il n'est pas activé par le ligand. La fixation du ligand sur le domaine extra-membranaire de la protéine entraîne la dimérisation de celle-ci et l'activation via la consommation d'ATP d'une voie de signalisation intracellulaire importante pour la survie et la multiplication cellulaire (27) (Fig. 4). Le gène EGFR est un oncogène capable d'induire une néoplasie lorsqu'il est muté. En fait, le système EGF/EGFR peut faciliter la cancérisation par trois mécanismes : la surstimulation de l'EGFR par un excès de production d'EGF (28), la surexpression d'EGFR (29) ou l'activation excessive et spontanée par mutation de l'EGFR (30).

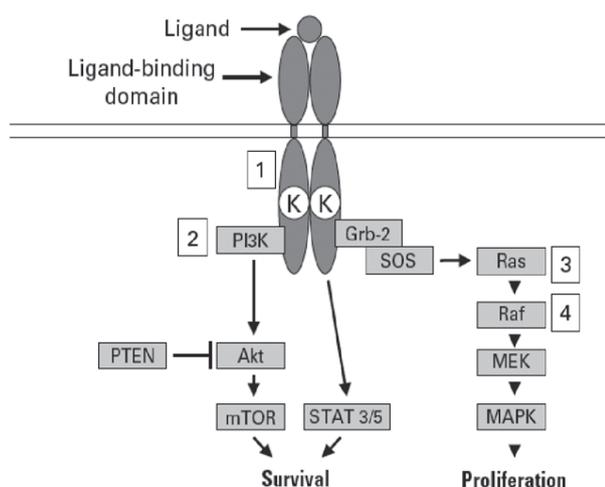


Figure 4 : Schéma d'activation du récepteur EGFR par l'EGF. La liaison de l'EGF entraîne une dimérisation du récepteur qui stimule le domaine intracellulaire de l'EGFR. Via l'ATP, plusieurs cascades cellulaires sont activées : la prolifération tumorale d'un côté (sys RAS-RAF), l'activation antiapoptotique d'un autre côté (sys Akt et Stat 3/5) (29).

Une étude ayant analysé les mutations EGFR sur 759 pièces tumorales bronchopulmonaires montrait que le gène codant pour cette protéine était muté dans 149 pièces tumorales (19,6 %). Ces mutations étaient plus fréquentes chez les non-fumeurs, les femmes, les patients atteints d'adénocarcinomes et ceux provenant de l'Est Asiatique. L'EGFR est codé par un gène situé au niveau du chromosome 7p12. Les principales mutations se trouvent entre l'exon 18 et l'exon 21 (31).

Les implications thérapeutiques du rôle reconnu au système EGF/EGFR seront discutées en détail dans les articles dédiés au traitement.

CONCLUSION

Le cancer du poumon est une maladie fréquente grevée d'une lourde morbidité et mortalité, en dépit de certaines avancées thérapeutiques. Vu la corrélation indéniable entre tabagisme et cancer du poumon, il faut intensifier les campagnes de lutte contre le tabagisme. Comme le dit Jean Trédaniel : «la seule cigarette qui ne tue pas est celle qui n'est pas fumée» !

BIBLIOGRAPHIE

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P.— Estimating the world cancer burden : globocan 2000. *Int J Cancer*, 2001, **94**, 153-156.
2. Tyczynski JE, Bray F, Parkin DM.— Lung cancer in Europe in 2000 : epidemiology, prevention and early detection. *Lancet oncol*, 2003, **4**, 45-55.

3. Rapport sur l'évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer du poumon en France de 1978 à 2000. Réseau français des registres du cancer, Francim hôpitaux de Lyon, institut national de la santé et de la recherche médicale (inserm), institut de veille sanitaire (invs).
4. Churg A.— Lung cancer cell type and occupational exposure, in Samet Jm (ed) : *Epidemiology of lung lung cancer*. New York, Marcel Dekker, 1994, pp 413-436
5. Charloux A., Quoix E, Wolkove N, et al.— The increasing incidence of lung adenocarcinoma : reality or artefact ? A review of the epidemiology of lung adenocarcinoma. *Int J Epidemiol*, 1997, **26**, 14-23.
6. US Department of Health and Human Services : Women and smoking. A report of the Surgeon General. Rockville, MD, US Department of Health and Human Services, 2001.
7. Hoffmann D, Hoffmann I : the changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health*, 1997, **50**, 307-364.
8. US Department of Health and Human Services : National Cancer Institute : Risks associated with smoking cigarettes with low machine-measured yields of tar and nicotine. Bethesda MD, National Institutes of Health, 2001.
9. Govindan R, Page N, Morgensztern D, read W, et al.— Changing Epidemiology of small- cell lung cancer in the United States over de last 30 years. Analysis of the surveillance, epidemiologic, and end Results Database. *J Clin Oncol*, 2006, **28**, 4539-4544.
10. Wynder EL, Graham EA.— Tobacco smoking as a possible etiologic factor in bronchogenic carcinoma : a study of six hundred and heighty-four proved cases. *JAMA*, 1950, **143**, 329-346.
11. Fielding JE, Phenow KJ.— Health effects of involuntary smoking. *N Engl J Med*, 1988, **319**, 1452-1460.
12. Doll R, Peto R.— Cigarette smoking and bronchial carcinoma : dose and time relationships among regular smokers and lifelong non smokers. *J Epidemiol Commun Health*, 1978, **32**, 303-313.
13. Peto R, Darby S, Deo H et al.— Smoking, smoking cessation, and lung cancer in the UK since 1950 : combination of national statistics with two case-control studies. *Br med J*, 2000, **321**, 323-329.
14. Stewart BW, Kleihues P.— WHO. *World Cancer Report*. Lyon, 2003.
15. Jean Trédaniel.— *Le Cancer du Poumon*, première édition, Paris Masson 2004, pp 11.
16. Jean Trédaniel.— L'épidémie tabagique. *Rev mal respir*, 2006, **23**, 16S7-16S10.
17. Imbrenon E. estimation du nombre de cas de certains cancers attribuables à des facteurs professionnels en France. Département santé travail-Institut de veille sanitaire, Saint Maurice, 2003, 28.
18. Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H.— Asbestos exposure, cigarettes smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci*, 1979, **330**, 473-490.
19. Nawot T, Plusquin M, et al.— Environmental exposure to cadmium and risk of cancer : a prospective population-based study. *Lancet*, 2006, **17**, 119-126.
20. Pavia M, Bianco A, Pileggi C, Italo F.— Angillo : méta-analysis of residential exposure to radon gas and lung cancer. *Bull World Health Organ*, 2003, 81.

21. Arveux P.— Les cancers de la trachée, des bronches et du poumon. In : Salem G, Rican S, Jouglu E. Atlas de la santé en France vol 1- les causes de décès. John Libbey eurotext, paris 1999, 72-74.
22. Heminki K, Pershagen G.— Cancer risk of air pollution : epidemiological evidence. *Environ Health Perspect*, 1994, **102**, 187-192.
23. Smith-Warner SA, Spiegelman D, Yaun SS et al.— Fruits, Vegetables and lung cancer : a pooled analysis of seven cohort studies. *Int J Cancer*, 2003, **107**, 1001-1011.
24. Tockman MS.— Other host factors and lung cancer susceptibility. In samet J, éd Epidemiology of lung cancer. *Lung biology in Health and Disease*, 1994, **74**, 397-412.
25. Alberg AJ, Brock MV, Samet JM.— Epidemiology of lung cancer : looking to the future. *J clin oncol*, 2005, **23**, 3175-3185.
26. Mendelson J, Baselga J.— Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol*, 2003, **21**, 2787-2799.
27. Jorissen RN, Walker F, Pouliot N, et al.— Epidermal growth factor receptor : Mechanisms of activation and signalling. *Exp Cell Res*, 2003, **284**, 31-53.
28. Sandgren EP, Lueteteke NC, Palmiter RD, et al.— Overexpression of TGF alpha in transgenic mice : induction of epithelial hyperplasia, pancreatic metaplasia, and carcinoma of the breast. *Cell*, 1990, **61**, 1121-1135.
29. Di fiore PP, Pierce JH, Fleming TP, et al.— Overexpression of the human EGF receptor confers an EGF-dependent transformed phenotype to NIH 3T3 cells. *Cell*, 1987, **51**, 1063-1070.
30. Downward J, Yarden Y, Mayes E, et al.— Close similarity of epidermal growth factor receptor and v-erb-B oncogene protein sequences. *Nature*, 1984, **307**, 521-527.
31. Pao W, Miller VA.— Epidermal Growth Factor Receptor Mutations, Small-Molecule Kinase Inhibitors, and Non-Small-Cell Lung cancer : Current Knowledge and Future Direction. *J Clin Oncol*, 2005, **23**, 2556-2568.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. R. Louis, Service de Pneumologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.