

# INFLAMMATION ET CANCER :

## UNE RELATION COMPLEXE À DOUBLE SENS

SCHEEN AJ (1), NOËL A (2), DELVENNE PH (3), JÉRUSALEM G (4)

**RÉSUMÉ :** Les relations entre inflammation et cancer sont connues depuis les travaux pionniers de Virchow au 19<sup>ème</sup> siècle et ont été largement confirmées depuis lors. En fait, il s'agit d'une relation à double sens et la question est de savoir quel est le *primum movens*. De nombreuses observations cliniques ont montré qu'un état inflammatoire chronique, tel qu'on peut l'observer avec certaines infections, certains toxiques ou encore des maladies dysimmunitaires, peut être associé, à terme, au développement d'un cancer. Par ailleurs, le cancer s'accompagne généralement d'un microenvironnement inflammatoire, avec de nombreuses composantes cellulaires et humorales, qui favorise la tumorigenèse et l'invasivité de la tumeur. Cet article a pour objectif de définir la physiopathologie de cette association, en décrivant les mécanismes et médiateurs sous-jacents, et d'en déterminer les éventuelles implications thérapeutiques.

**MOTS-CLÉS :** *Anti-inflammatoires - Cancer - Immunité - Inflammation - Oncologie - Tumeur*

### INFLAMMATION AND CANCER : A COMPLEX TWO-WAY RELATIONSHIP

**SUMMARY :** The relationships between inflammation and cancer are known since the original work by Virchow in the 19<sup>th</sup> century and have been largely confirmed afterwards. An interesting question is what might be the *primum movens*. Numerous clinical observations have shown that a chronic inflammatory state, as that observed with some infections, toxic agents or dysimmune diseases, may be associated with the development of cancer later on. Besides, cancer is generally accompanied by an inflammatory microenvironment, with numerous cellular and humoral components, which promotes both tumorigenesis and the invasivity of the tumour. This article aims at defining the pathophysiology of this association, with a description of underlying mechanisms and mediators, and at determining possible therapeutic implications.

**KEYWORDS :** *Anti-inflammatory drugs - Cancer - Immunity - Inflammation - Oncology - Tumour*

## INTRODUCTION

Une relation fonctionnelle entre inflammation et cancer a été évoquée, pour la première fois, par Virchow dès 1863 (1). Plus d'un siècle plus tard, Dvorak publie dans le *New England Journal of Medicine* un article dans lequel il établit un parallélisme entre la génération d'un stroma tumoral et la cicatrisation d'une plaie : il émet l'hypothèse que les tumeurs sont des blessures qui ne cicatrisent pas («*Tumors are wounds that do not heal*») (2). Si le dommage du patrimoine génétique est l'atteinte lésionnelle qui «allume le feu» du cancer, l'inflammation, sous ses différents aspects, peut apporter le «carburant qui nourrit les flammes» (3).

L'inflammation en relation avec le cancer peut comprendre trois grandes origines :

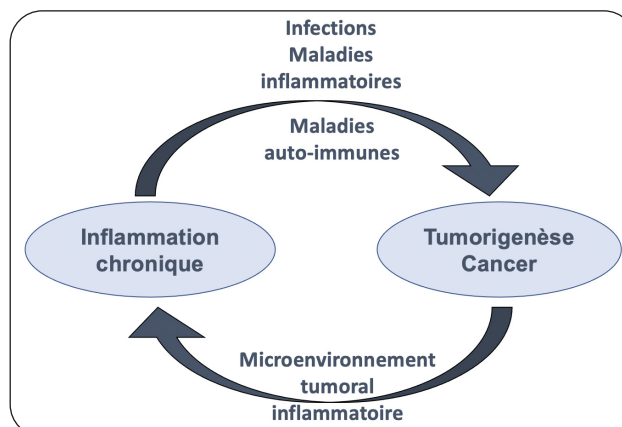
a) une origine extrinsèque liée à des facteurs environnementaux (toxiques, allergènes) ou infectieux (bactéries, virus, parasites);

b) une origine intrinsèque liée à la tumeur elle-même, avec son micro-environnement complexe, hautement pro-inflammatoire; et

c) le résultat des traitements anti-cancéreux mis en place, dont la radiothérapie et la chimiothérapie.

Depuis les travaux de Virchow (1), de nombreux résultats expérimentaux et observations cliniques ont confirmé que cancer et inflammation sont intimement associés (3, 4). En fait, la relation peut être à double sens (Figure 1) : d'une part, l'inflammation chronique peut favoriser le développement d'un cancer, comme le montre l'association, loin d'être fortuite, entre de nom-

**Figure 1.** Relation à double sens entre inflammation chronique et cancer



(1) Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.

(2) Laboratoire de Biologie des Tumeurs et Développement, GIGA-Cancer, ULiège, Belgique.

(3) Service d'Anatomopathologie, CHU Liège, Belgique.

(4) Service d'Oncologie, CHU Liège, Belgique.

breuses maladies inflammatoires chroniques et la survenue ultérieure d'une tumeur dans l'organe atteint; d'autre part, le microenvironnement d'une tumeur est largement orchestré par diverses cellules et médiateurs inflammatoires et cette composante est susceptible de favoriser non seulement le développement des cellules tumorales elles-mêmes, mais aussi d'augmenter leur potentielle agressivité locale et leur capacité de migration conduisant à des métastases (5).

Cet article fait le point sur ces deux types de relation, analyse les mécanismes sous-jacents, en particulier les caractéristiques inflammatoires du microenvironnement tumoral, et conclut par quelques possibles implications et perspectives thérapeutiques.

## INFLAMMATION CHRONIQUE ET RISQUE DE CANCER

### A) ÉPIDÉMIOLOGIE

On estime qu'environ 15 à 20 % de l'ensemble des cas de cancer sont précédés d'une infection, d'une inflammation chronique ou d'une pathologie auto-immune au sein même de l'organe ou tissu où se développe le processus tumoral (6). Plus longue est la durée de l'inflammation, plus élevé est le risque de développer un cancer. La médiane de découverte du cancer est d'environ 15 années après la mise en évidence de la maladie inflammatoire sous-jacente.

De nombreux exemples existent où une maladie caractérisée par une inflammation chronique prédispose à un risque accru de cancer. Les exemples les plus connus concernent le système digestif. Parmi ceux-ci figurent les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), comme la maladie de Crohn et la rectocolite ulcéro-hémorragique (risque de cancer du côlon) (7), ou encore la stéatohépatite non alcoolique (risque d'hépatocarcinome), deux types de pathologies traitées spécifiquement dans ce numéro thématique. On peut également citer l'oesophagite chronique conduisant à l'oesophage de Barrett, avec, à terme, un risque d'adénocarcinome oesophagien ou encore la pancréatite chronique qui peut dégénérer en un cancer du pancréas (risque relatif multiplié par 10 à 20) (8).

Parfois, l'agent responsable de l'inflammation est une infection dûment authentifiée, qu'elle soit bactérienne ou virale (9). Parmi les infections bactériennes, figure la contamination par *Helicobacter pylori* associée à un risque accru

de cancer gastrique. Parmi les infections virales, les hépatites B ou C sont bien connues pour induire un risque de cirrhose, puis de carcinome hépatocellulaire. Les cliniciens savent que ces deux pathologies demandent une surveillance régulière, respectivement par endoscopie ou échographie, de façon à pouvoir dépister et traiter l'éventuel cancer précocement. En dehors de la sphère digestive, on peut citer l'infection à papillomavirus qui peut conduire à un cancer du col utérin (9), le virus d'Epstein-Barr qui peut entraîner le développement d'un lymphome, ou encore, l'infection chronique vésicale observée dans la schistosomiase en étroite relation avec un cancer de la vessie.

Outre les agents infectieux, de nombreux autres facteurs peuvent induire une réaction inflammatoire chronique et, à terme, potentiellement, un cancer. Citons les toxiques exogènes comme l'asbeste, la silice, l'amiante, le tabac, l'alcool. D'autres exemples comprennent des «toxiques» endogènes, comme l'acidité liée au reflux gastro-oesophagien chronique (risque d'oesophagite puis de carcinome du bas oesophage), ou encore l'excès d'acide biliaire (risque de cholangite sclérosante primitive et de colite ulcéreuse, puis de cancer du côlon).

Par ailleurs, il existe un lien entre maladie auto-immune et cancer qui ne paraît pas être fortuit. Les similarités et différences entre les deux pathologies ont été bien analysées dans un article récent (10). Le lien a surtout été démontré pour les cancers hématologiques, en particulier les lymphomes, et est moins évident pour les tumeurs solides (par exemple, risque de tumeurs bronchiques avec la sclérodermie). Un des exemples les plus emblématique est le syndrome de Gougerot-Sjögren, qui est associé à un risque relatif de lymphome augmenté jusqu'à 44 fois par rapport à celui d'une population normale. Un autre exemple bien connu concerne la maladie coeliaque. Chez les patients atteints de cette maladie, le risque de décéder d'un lymphome est multiplié par 70 par rapport à des individus témoins, mais divers autres cancers de la sphère digestive ont été également authentifiés. Il existe aussi un risque accru de lymphome avec d'autres maladies avec une composante auto-immune comme la thyroïdite de Hashimoto, la polyarthrite rhumatoïde ou le lupus, mais beaucoup moins élevé avec un risque relatif de 2 à 5 selon les études. Comme certaines de ces maladies auto-immunes peuvent être traitées par des immunosuppresseurs et qu'il est connu qu'une immunosuppression augmente le risque de cancer, on peut se poser la question quant à la relation de causalité. Au vu des données disponibles, c'est avant

tout la maladie sous-jacente, et non les traitements immunosuppresseurs, qui est l'élément déterminant de ce sur-risque oncologique (10).

Il est à noter que toutes les maladies avec une composante inflammatoire, en particulier les pathologies allergiques, ne sont pas nécessairement associées à un risque accru de cancer, bien que les observations rapportées dans la littérature soient assez disparates (4). Une méta-analyse a montré une association possible entre asthme et cancer du poumon dans des études observationnelles de type enquête, utilisant des questionnaires de pathologies auto-rapportées, mais cette association n'a pas été confirmée si l'on prend en compte les diagnostics médicaux établis (11).

La recherche de biomarqueurs et le recours à des traitements visant spécifiquement l'inflammation peuvent être envisagés pour prévenir la survenue de cancer chez les personnes à risque (voir plus loin) (12).

## B) MÉCANISMES SOUS-JACENTS

Il est considéré que les cellules inflammatoires peuvent exacerber des dommages de l'ADN via l'expression du MIF («Macrophage Inhibitory Factor») à partir des macrophages et des lymphocytes T. Le MIF est une cytokine puissante qui annihile la fonction de p53 (une protéine suppressive de tumeur) en inhibant son activité transcriptionnelle. Le contournement chronique des fonctions régulatrices de p53 dans les tissus touchés par l'inflammation peut augmenter les processus de prolifération et de survie cellulaire (diminution des phénomènes d'apoptose), tout en créant une réponse déficiente face au dommage de l'ADN, ce qui amplifie l'accumulation de mutations potentiellement oncogéniques (5).

Certains virus peuvent également transformer directement les cellules en insérant des oncogènes dans le génome de l'hôte, même si d'autres mécanismes peuvent aussi être considérés comme responsables (9). Il faut cependant noter que si certaines de ces infections virales sont assez communes, heureusement seul un petit nombre de personnes va développer un cancer viro-induit. La susceptibilité de ces individus peut refléter une immunosuppression, la présence de cofacteurs favorisant la promotion d'un cancer ou encore que la tumeur peut seulement se développer si le virus a ciblé un progéniteur pluripotent ou des cellules souches (5).

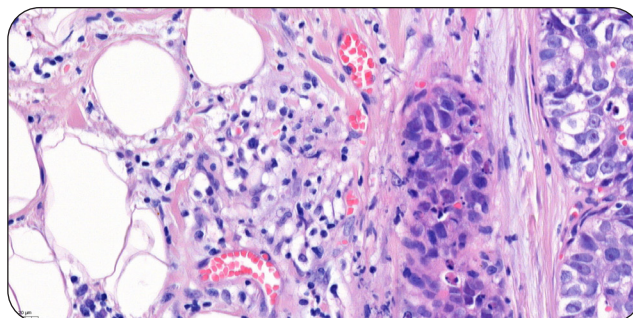
Les bases moléculaires expliquant le risque d'hépatocarcinome après une infection par les virus de l'hépatite B ou C restent hypothétiques. Il a été montré qu'une protéine du virus de l'hé-

patite C interagit avec la transduction du signal et la protéine STAT3 (pour «Signal Transducer and Activator of Transcription 3»), un facteur de transcription impliqué dans la signalisation médiée par les cytokines. La réplication chronique du virus dans les hépatocytes pourrait altérer le profil cytokinique local et les réponses apoptotiques ou prolifératives des cellules infectées (5). La fibrose secondaire à la réaction inflammatoire représente une étape classique dans l'évolution de la maladie, avec le développement d'une cirrhose précédant le processus tumoral (13).

## INFLAMMATION DANS LE MICRO-ENVIRONNEMENT TUMORAL

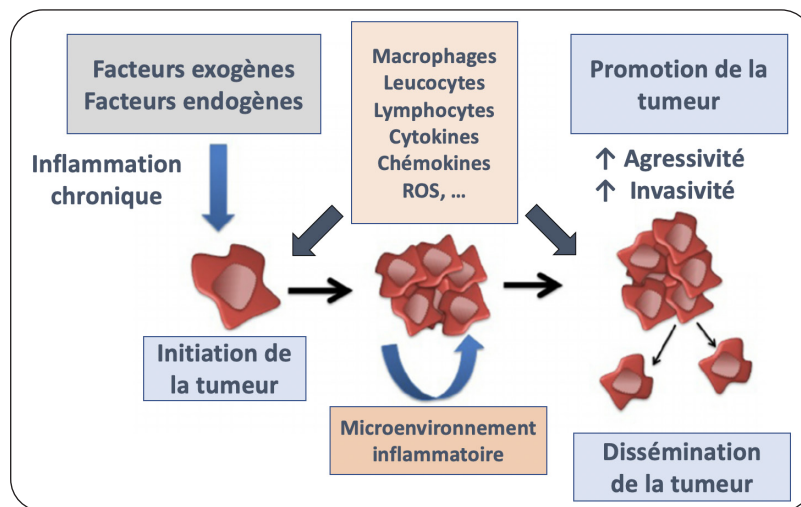
L'inflammation joue également un rôle déterminant une fois le cancer déjà installé. À côté de cellules tumorales proprement dites, il existe tout un microenvironnement qui comporte des cellules endothéliales, des fibroblastes, des lymphocytes et des macrophages (Figure 2) et auquel trop peu d'attention a été portée pendant longtemps. Il apparaît de plus en plus évident que l'inflammation occupe une position importante dans la mise en place de ce microenvironnement tumoral (6, 14). Celui-ci joue un rôle majeur dans la physiologie de la tumeur et ses propriétés de développement, d'agressivité et d'invasivité (Figure 3) (4, 5, 15). Au sein de la tumeur existe une diversité étonnante de réponses immunes, certaines agissant contre les cellules tumorales et d'autres favorisant plutôt leur développement (16). Tout déséquilibre entre ces deux processus peut potentialiser le développement et la croissance de la tumeur.

Figure 2. Adénocarcinome mammaire



Adénocarcinome mammaire constitué par des cellules glandulaires néoplasiques au sein d'un stroma fibro-graisseux remanié comportant des cellules endothéliales, des fibroblastes et des cellules inflammatoires mononucléées (hématoxyline éosine; grossissement 400X).

**Figure 3. Causes et conséquences du microenvironnement tumoral inflammatoire**



L'inflammation peut jouer un rôle dans l'initiation, la promotion et la dissémination du cancer.  
ROS : «Reactive Oxygen Species».

L'inflammation peut promouvoir le développement du cancer en stimulant directement la prolifération cellulaire, en régulant négativement la réponse immunitaire, en favorisant la croissance de vaisseaux sanguins et lymphatiques (angiogénèse et lymphangiogénèse), en augmentant l'invasivité locale et systémique (risque de métastases) de la tumeur et, enfin, en diminuant l'efficacité de certaines drogues anti-tumorales (12).

De très nombreux acteurs ont été identifiés comme jouant un rôle dans l'initiation mais aussi la résolution de l'inflammation (4). Ceux-ci peuvent être regroupés en quelques grandes catégories :

(a) des activateurs de la transcription (JAK-STAT : «Janus Kinase - Signal Transducer and Activator of Transcription»), les voies de signalisation faisant appel aux toll-like récepteurs, la voie cGAS/STING (composant du système immunitaire inné, senseur ubiquitaire d'ADN cytosolique) et la «Mitogen-Activated Protein Kinase» (MAPK);

(b) des facteurs inflammatoires, incluant diverses cytokines (interleukines (IL), interférons (IFN), et «tumor necrosis factor-alpha (TNF- $\alpha$ ) et des chémokines (qui jouent un rôle dans la migration des leucocytes vers le site inflammatoire);

(c) des facteurs de croissance comme le «Vascular Endothelial Growth Factor» (VEGF) et le «Transforming Growth Factor-beta» (TGF- $\beta$ );

(d) l'inflammasome (NLRP3);

(e) divers métabolites bien connus pour être impliqués dans la réaction inflammatoire (prostaglandines, leucotriènes, thromboxane), et des «Specialized Proresolving Mediators» (SPM); et enfin,

(f) des radicaux libres, notamment dérivés des ROS («Radical Oxygen Species») (4).

L'inflammation tumorale peut être induite par des acteurs inflammatoires sécrétés par les cellules tumorales, tels que le PDGF («Platelet-Derived Growth Factor») qui recrute des macrophages au sein de la tumeur (16, 17). Les moteurs de l'orientation fonctionnelle des macrophages sont divers et comprennent les cellules tumorales elles-mêmes, les fibroblastes, les lymphocytes T et B (17). Les macrophages et les leucocytes présents dans le site inflammatoire peuvent sécréter une grande quantité d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de l'azote («Reactive Nitrogen Species» ou RNS) qui peuvent induire des altérations et des mutations de l'ADN (18). De plus, les macrophages et les lymphocytes T peuvent produire du TNF- $\alpha$  et du MIF («Migration Inhibitory Factor») qui, comme déjà mentionné, interfèrent avec les voies de signalisation p53 et Rb-E2F, contribuant ainsi à promouvoir la tumorigénèse.

Alors que le complément était traditionnellement considéré comme un adjuvant pour promouvoir les effets cytolytiques des anticorps, des données de la dernière décennie ont montré qu'une activation excessive du com-

plément pouvait agir négativement dans le microenvironnement inflammatoire et inhiber les réponses immunes anti-tumorales (19). Au total, la réponse inflammatoire du microenvironnement se comporte ainsi comme un puissant promoteur tumoral en facilitant une instabilité génomique, en favorisant une progression plus rapide de l'oncogenèse, en activant l'angiogenèse et, *in fine*, en potentialisant la dissémination métastatique (5, 6, 14).

Dans la panoplie des molécules impliquées dans l'inflammation en relation avec le cancer, des facteurs-clé intrinsèques (endogènes) peuvent être identifiés (6). Ils incluent, notamment, des facteurs de transcription comme le NF- $\kappa$ B («Nuclear Factor-kappa B») et STAT3. Le NF- $\kappa$ B représente un coordinateur majeur de l'immunité innée et de l'inflammation et a émergé comme un important promoteur endogène tumoral (20). Il ne fait pas de doute que le NF- $\kappa$ B soit impliqué dans le développement initial de la tumeur et dans sa progression dans les tissus où l'inflammation est à l'évidence présente, comme dans les cancers du tractus digestif et du foie (6). Plusieurs médiateurs pro-inflammatoires ont été identifiés qui jouent aussi un rôle essentiel dans la suppression de l'apoptose, la prolifération, l'angiogenèse, l'invasion tissulaire et la propension aux métastases. Parmi ces substances, on trouve la superfamille des TNF («Tumour Necrosis Factor»), diverses interleukines (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-18, IL-23), mais aussi des chémokines, G-CSF («Granulocyte Colony Stimulating Factor»), MMP-9 («Matrix MetalloPeptidase 9»), VEGF, ainsi que les enzymes COX-2 (cyclooxygénase 2) et 5-LOX (5-lipoxygénase). L'expression des gènes codant pour la plupart de ces molécules est principalement régulée par le facteur de transcription NF- $\kappa$ B, qui est actif de manière constitutive dans la plupart des tumeurs.

Tout comme le NF- $\kappa$ B, STAT3 est un point de convergence pour de nombreuses voies de signalisation oncogénique (21). Ce facteur de transcription est activé de façon constitutive à la fois dans les cellules tumorales et dans les cellules immunitaires et est impliqué dans l'oncogenèse et l'inhibition de l'apoptose. L'activation de STAT3 dans les cellules tumorales augmente leur capacité à échapper aux mécanismes de défense par le système immunitaire (6).

## IMPLICATIONS POUR LA PRÉVENTION ET LE TRAITEMENT

La meilleure connaissance des relations entre inflammation et cancer offre des opportunités potentielles aussi bien pour la prévention que comme adjuvant thérapeutique aux agents cytolytiques classiques (17, 22, 23). Inversement, des médicaments utilisés dans le traitement des cancers se sont révélés efficaces, à plus faibles doses, dans diverses maladies inflammatoires dysimmunitaires, dont l'exemple sans doute le mieux connu est l'utilisation du méthotrexate pour traiter la polyarthrite rhumatoïde (24). Il est à noter, cependant, que si des stratégies à visée anti-inflammatoire sont envisagées dans une approche intégrée du traitement du cancer déjà depuis de très nombreuses années (8), aucune n'est parvenue à se faire une place au soleil en 2022 et les défis restent importants (13). Cette relative lenteur dans la concrétisation clinique de concepts de mieux en mieux appréhendés sur le plan moléculaire contraste avec les progrès remarquables qui ont été enregistrés ces dernières années dans l'immunothérapie des cancers (25).

Si les maladies inflammatoires chroniques sont susceptibles de dégénérer en cancer, on peut émettre l'hypothèse qu'un traitement anti-inflammatoires de ces pathologies puisse réduire le risque de voir se développer un processus tumoral (23). Des traitements anti-inflammatoires banals comme l'acide acétylsalicylique ont été associés à une réduction à la fois de l'incidence du cancer du côlon et de la mortalité qui en résulte (26). Une diminution du risque de décès par cancer en général a même aussi été rapportée (27). Cependant, toutes les études, observationnelles et rétrospectives par essence, n'ont pas donné des résultats aussi positifs comme discuté dans une revue plus récente, de telle sorte qu'une conclusion définitive ne peut être apportée en l'absence d'études interventionnelles prospectives qui apporteraient des preuves indubitables (28). Il est à noter que des inhibiteurs sélectifs pour la COX-2 ont été testés sans pouvoir apporter des résultats concluants et ont dû être abandonnés en raison d'une toxicité cardiovasculaire (13, 24).

Par ailleurs, si l'inflammation joue un rôle délétère dans le microenvironnement tumoral, on peut imaginer cibler cette réaction inflammatoire comme adjuvant au traitement anticancéreux proprement dit (4, 8, 23, 29). Outre l'inhibition de la COX-2 et de la 5-LOX, enzymes bien connues dans la cascade de l'inflamma-

tion, des interventions sur d'autres cibles ont été examinées. C'est le cas pour le NF- $\kappa$ B, diverses cytokines ou chémokines et leurs récepteurs, le FGF et son récepteur ou encore la VEGF, qui sont tous des facteurs jouant un rôle dans la physiopathologie de l'inflammation péri-tumorale comme discuté ci-avant (8, 12, 13, 23, 25, 29, 30). Cependant, les résultats ont été, jusqu'à présent, assez mitigés. Une des raisons principales résulte de l'administration systémique de ces agents, ce qui expose à la survenue d'effets indésirables généraux (toxicité) et à une faible distribution dans les sites tumoraux concernés (manque d'efficacité). Diverses approches sont à l'étude pour, à la fois, augmenter la sécurité et l'efficacité, dont des systèmes de délivrance locale des molécules d'intérêt (13).

Il est connu que la réponse immunitaire inflammatoire est une arme à double tranchant dans le combat de l'organisme contre la tumeur, avec des effets visant à neutraliser le processus tumoral et d'autres amenés, au contraire, à favoriser son développement (16). Diverses cytokines pro-inflammatoires jouent un rôle crucial dans le microenvironnement tumoral et l'inflammation qui en résulte peut aggraver l'évolution du cancer. Dès lors, il n'est pas étonnant que des stratégies visant à inhiber leurs effets, par exemple par des anticorps monoclonaux, aient été tentées. Parmi les perspectives les plus innovantes, la thérapie génique ciblant différentes cytokines (comme TNF, IL-2, IL-12, INF- $\alpha$ 2b, INF- $\beta$ , GM-CSF) est actuellement en cours d'évaluation et pourrait représenter, à l'avenir, une avancée majeure dans la prise en charge de certains cancers (31).

Enfin, en dehors de l'effet de l'inflammation sur la tumeur elle-même, la réaction inflammatoire péri-tumorale peut exercer des effets propres qui peuvent s'avérer délétères. C'est le cas s'il existe un œdème important qui peut conduire à un « effet de masse » et entraîner des sténoses et des obstructions. Ce phénomène est bien connu dans les bronches en cas de cancer bronchique (risque d'atélectasie, aggravant la dyspnée et la survenue d'infections bactériennes secondaires) ou dans la lumière intestinale en cas d'adénocarcinome digestif (risque d'iléus ou d'obstruction). Ces manifestations indésirables peuvent occasionner des symptômes et signes cliniques qui altèrent la qualité de vie des patients cancéreux. Si c'est le cas, elles peuvent être améliorées rapidement par l'instauration d'un traitement symptomatique anti-inflammatoire puissant, faisant le plus souvent appel à l'administration de glucocorticoïdes à fortes doses (32). Par ailleurs, les glucocorticoïdes peuvent offrir bien d'autres services en

oncologie, ne fut-ce que pour améliorer la tolérance subjective au cours des cures de chimiothérapie (32).

## CONCLUSION

L'inflammation et le cancer sont deux entités nosologiques étroitement intriquées. D'une part, les maladies inflammatoires chroniques, secondaires à des infections ou non, et diverses pathologies dysimmunitaires (auto-immunes) augmentent l'incidence des cancers. D'autre part, le microenvironnement tumoral est manifestement inflammatoire et contribue au développement de la tumeur et à son agressivité, y compris son invasivité et sa propension à métastaser. Les mécanismes sous-jacents sont complexes et font intervenir une multitude d'acteurs, à la fois cellulaires et humoraux qui représentent autant de cibles thérapeutiques potentielles. La démonstration que l'inflammation joue un rôle délétère dans la tumorigenèse ouvre, en effet, des perspectives à la fois pour la prévention et le traitement des maladies cancéreuses. De nombreuses approches ont été tentées au cours des deux dernières décennies. *In fine*, aucune ne s'est véritablement imposée comme un *gold standard* incontournable dans les différentes recommandations internationales, hormis des approches préventives de vaccination, par exemple contre le papillomavirus humain pour prévenir le cancer du col utérin.

Une meilleure connaissance des mécanismes fondamentaux liant inflammation et cancer devrait aboutir à de nouvelles approches mieux ciblées qui mériteraient alors d'être testées dans des essais thérapeutiques bien conduits.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Virchow R. *Cellular pathology as based upon physiological and pathological histology*. Philadelphia: J B Lippincott 1863. 554p.
2. Dvorak HF. Tumors: wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing. *N Engl J Med* 1986;**315**:1650-9.
3. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;**357**:539-45.
4. Zhao H, Wu L, Yan G, et al. Inflammation and tumor progression: signaling pathways and targeted intervention. *Signal Transduct Target Ther* 2021;**6**:263.
5. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;**420**:860-7.
6. Mantovani A, Allavena P, Sica A, et al. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008;**454**:436-44.
7. Heroin L, Uzan J, Nguimpi-Tambou M, et al. Maladies inflammatoires chroniques intestinales et cancers digestifs. *Hépatogastro & Oncologie Digestive* 2019;**26**:82-95.

8. Rayburn ER, Ezell SJ, Zhang R. Anti-inflammatory agents for cancer therapy. *Mol Cell Pharmacol* 2009;**1**:29-43.
9. Delvenne P, Renoux VM, Arafa M, et al. Les cancers viraux : interrelations génétique-environnement. *Rev Med Liege* 2012;**67**:381-9.
10. Elkoshi Z. Cancer and autoimmune diseases: a tale of two immunological opposites? *Front Immunol* 2022;**13**:821598.
11. Qu YL, Liu J, Zhang LX, et al. Asthma and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017;**8**:11614-20.
12. Qian S, Golubnitschaja O, Zhan X. Chronic inflammation: key player and biomarker-set to predict and prevent cancer development and progression based on individualized patient profiles. *The EPMA J* 2019;**10**:365-81.
13. Wu B, Sodji QH, Oyeler AK. Inflammation, fibrosis and cancer: mechanisms, therapeutic options and challenges. *Cancers (Basel)* 2022;**14**:552.
14. Greten FR, Grivennikov SI. Inflammation and cancer: triggers, mechanisms, and consequences. *Immunity* 2019;**51**:27-41.
15. Noël A, Gilles C, Sounni NE, et al. Apport du «GIGA-Cancer» de l'ULiège à la recherche sur le microenvironnement tumoral. *Rev Med Liege* 2021;**76**:321-26.
16. Mantovani A, Ponzetta A, Inforzato A, et al. Innate immunity, inflammation and tumour progression: double-edged swords. *J Intern Med* 2019;**285**:524-32.
17. Balkwill FR, Mantovani A. Cancer-related inflammation: common themes and therapeutic opportunities. *Semin Cancer Biol* 2012;**22**:33-40.
18. Kawanishi S, Ohnishi S, Ma N, et al. Crosstalk between DNA damage and inflammation in the multiple steps of carcinogenesis. *Int J Mol Sci* 2017;**18**:1808.
19. Reis ES, Mastellos DC, Ricklin D, et al. Complement in cancer: untangling an intricate relationship. *Nat Rev Immunol* 2018;**18**:5-18.
20. Karin M. Nuclear factor-kappaB in cancer development and progression. *Nature* 2006;**441**:431-6.
21. Yu H, Kortylewski M, Pardoll D. Crosstalk between cancer and immune cells: role of STAT3 in the tumour microenvironment. *Nat Rev Immunol* 2007;**7**:41-51.
22. Zappavigna S, Cossu AM, Grimaldi A, et al. Anti-inflammatory drugs as anticancer agents. *Int J Mol Sci* 2020;**21**:2605.
23. Todoric J, Antonucci L, Karin M. Targeting inflammation in cancer prevention and therapy. *Cancer Prev Res (Phila)* 2016;**9**:895-905.
24. Scheen AJ. Les médicaments anti-inflammatoires: des anciens classiques aux biothérapies et JAK inhibiteurs. *Rev Med Liege* 2022;**77**:sous presse.
25. Hou J, Karin M, Sun B. Targeting cancer-promoting inflammation - have anti-inflammatory therapies come of age? *Nat Rev Clin Oncol* 2021;**18**:261-79.
26. Rothwell PM, Wilson M, Elwin CE, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet* 2010;**376**:1741-50.
27. Rothwell PM, Fowkes FG, Belch JF, et al. Effect of daily aspirin on long-term risk of death due to cancer: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2011;**377**:31-41.
28. Wong RS. Role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in cancer prevention and cancer promotion. *Adv Pharmacol Sci* 2019;**2019**:3418975.
29. Ritter B, Greten FR. Modulating inflammation for cancer therapy. *J Exp Med* 2019;**216**:1234-43.
30. Diakos CI, Charles KA, McMillan DC, et al. Cancer-related inflammation and treatment effectiveness. *Lancet Oncol* 2014;**15**:e493-503.
31. Lan T, Chen L, Wei X. Inflammatory cytokines in cancer: comprehensive understanding and clinical progress in gene therapy. *Cells* 2021;**10**:100.
32. Kalleist L, Galland L, Ledys F, et al. Impact of glucocorticoid use in oncology in the immunotherapy era. *Cells* 2022;**11**:770.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Pr Scheen AJ, Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques, CHU Liège, Belgique.  
Email : [andre.scheen@chuliege.be](mailto:andre.scheen@chuliege.be)