

Jean Faivre

Professeur à l'université de
Dijon

Patrick Hillon

Professeur à l'université de
Dijon

RÉFÉRENCES

1. Faivre J, Boutron MC, Riou F, *et al.* Stratégie diagnostique des cancers colorectaux. In : De la recherche biomédicale à la pratique des soins. Paris : INSERM 1986 ; 144 : 637-50.
2. Hill MJ, Morson BC, Bussey MJ. Aetiology of adenoma-carcinoma sequence in large bowel. *Lancet* 1978 ; i : 245-7.
3. Alexander RJ, Buxbaum JN, Raicht RF. Oncogenes alterations in primary human colon tumors. *Gastroenterology* 1986 ; 91 : 1503-10.
4. Bodmer WF, Bailey CJ, Bodmer J, *et al.* Localization of the gene for familial adenomatous polyposis. *Nature* 1987 ; 328 : 614-6.
5. Burt RW, Bishop T, Cannon LA, Dowdle MA, Lee RG, Skolnick MH. Dominant inheritance of adenomatous colonic polyps and colorectal cancer. *N Engl J Med* 1985 ; 312 : 1540-4.
6. Knudson AG Jr. Hereditary cancer, oncogenes and antioncogenes. *Cancer Res* 1985 ; 45 : 1437-43.
7. Faivre J, Hill MJ. Causation and prevention of colorectal cancer. Amsterdam : Elsevier, 1987.
8. Lipkin M. Biomarkers of increased susceptibility to gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 1987 ; 92 : 1083-6.
9. Hardcastle JD, Armitage NC, Chamberlain J, Amar SS, James PD, Balfour TW. Fecal occult blood screening for colorectal cancer in the general population, results of a controlled trial. *Cancer* 1986 ; 58 : 397-403.
10. Kronborg O, Fenger C, Sondergaard O, Pederson KM, Olsen J. Initial mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. A prospective randomized study at Funen in Denmark. *Scand J Gastroenterol* 1987 ; 22 : 677-86.

ADRESSE

J. Faivre, P. Hillon : registre des tumeurs digestives (Inserm SCN17), faculté de médecine, 7 boulevard Jeanne d'Arc, 21033 Dijon Cedex, France.

CANCERS COLORECTAUX : LES AXES DE RECHERCHE

Les registres de cancers ont permis de connaître la fréquence des cancers colorectaux en France qui représentent près de 15 % de l'ensemble des cancers. En extrapolant les données des départements où l'incidence est connue il est possible d'estimer à environ 25 000 le nombre de nouveaux cas par an dans notre pays ; un français sur 25 sera atteint au cours de son existence. Le cancer colorectal reste grave. Les résultats provenant des registres de cancers qui ont l'avantage de porter sur l'ensemble d'une population géographiquement déterminée et d'échapper ainsi aux biais de sélection des séries hospitalières, indiquent que le taux de survie global à cinq ans n'est que de 30 % [1]. Le fait que les cancers traités à un stade limité à la paroi n'altèrent pas l'espérance de vie des patients suggère que des progrès majeurs pourraient être réalisés en modifiant la stratégie diagnostique actuelle [1]. A plus long terme, la prévention primaire est l'objectif à atteindre. Les résultats de la recherche fondamentale permettent d'entrevoir les grandes orientations que prendra dans l'avenir la lutte contre les cancers rectocoliques.

Des espoirs thérapeutiques limités. Nous ne disposons pas de traitements efficaces capables de compléter l'acte chirurgical ou de s'y substituer en cas de lésion chirurgicalement dépassée. L'efficacité de la radiothérapie pré ou post-opératoire, utilisée dans le traitement des cancers du rectum, reste limitée. La chimiothérapie est très peu efficace dans les cancers colorectaux. Les travaux en cours sur les modèles expérimentaux devraient permettre de comprendre et de bloquer les mécanismes rendant les cellules cancéreuses intestinales résistantes à des drogues actives sur d'autres cancers. La stimulation des défenses immunitaires est une autre possibilité thérapeutique. Chez les malades l'immunité est incapable de s'opposer suffisamment à la croissance tumorale mais il est peut-être possible de la rendre plus efficace. L'échec de l'immunothérapie par le BCG utilisée trop rapidement chez l'homme avant que soit menée à son terme l'expérimentation sur les modèles animaux a contribué à freiner cet axe de recherche. Actuellement de nouveaux protocoles d'immunothérapie sont à l'étude.

L'étude des oncogènes : vers une meilleure compréhension des mécanismes de la carcinogenèse. Une bonne connaissance des mécanismes de la carcinogenèse permettrait de mieux organiser une politique de prévention des cancers colorectaux. Les hypothèses actuelles suggèrent qu'il s'agit dans la plupart des cas d'un processus en plusieurs étapes impliquant des facteurs génétiques et environnementaux. Un facteur A d'origine alimentaire induirait l'adénome uniquement chez les sujets prédisposés génétiquement. Un facteur B, également d'origine alimentaire, expliquerait l'augmentation de volume de certains adénomes, et un troisième facteur C provoquerait la transformation maligne des gros adénomes [2]. La proportion des cancers colorectaux se développant sur une muqueuse apparemment saine est faible de l'ordre de 10 à 20 % des cas. Ces données suggèrent qu'il y a probablement plusieurs types de cancers colorectaux. Les mécanismes primaires de la transformation cancéreuse d'une cellule intestinale nous échappent encore. Ni réarrangement, ni hyper-expression d'oncogènes spécifiques du cancer colorectal n'ont été mis en évidence contrairement à ce qui a été observé pour certaines tumeurs [3]. L'expression des oncogènes *myc* et *ras* est souvent exagérée aussi bien dans les adénomes que dans les cancers colorectaux. On sait également qu'une petite proportion des cancers et certains adénomes présentent une mutation ponctuelle des proto-oncogènes de la famille *ras*. Il est possible que l'augmentation de l'expression de *myc* et de *ras* rendent

les cellules adénomateuses plus vulnérables à certains stimuli ce qui favoriserait la transformation maligne. Ces résultats très fragmentaires sont décevants puisqu'aucune des séquences oncogènes n'est caractéristique d'une étape de la progression du processus carcinomateux. L'évolution rapide des connaissances et des techniques dans ce domaine ouvre cependant beaucoup d'espoirs. C'est notamment le cas des travaux sur les anti-oncogènes qui seraient chargés de contrôler l'expression des oncogènes et qui pourraient donc prévenir l'apparition du cancer.

La génétique : de la détermination du risque héréditaire à la recherche étiologique. Les études épidémiologiques ont attiré l'attention sur l'importance des facteurs de risque d'origine génétique. Il existe deux situations où l'étude de l'arbre généalogique révèle que l'on est en présence d'une affection héréditaire transmise selon un mode autosomique dominant à forte pénétrance : la polypose rectocolique familiale et le syndrome de cancer colique familial de Lynch. Dans les deux cas le risque cumulé de cancers de l'intestin chez les descendants est d'environ 50 %. Ces situations sont rares (moins de 1 % des cancers colorectaux en Côte-d'Or). Récemment des chercheurs britanniques ont pu localiser dans les régions q15-q22 du chromosome 5 la zone portant le locus remanié dans la polypose [4]. Des travaux identiques devraient rapidement permettre de localiser l'anomalie chromosomique dans la forme familiale de Lynch. Ces deux situations doivent être distinguées des cas familiaux sporadiques où le risque est beaucoup moins élevé. Le risque est multiplié par trois à cinq en cas d'antécédent de cancer colorectal ou d'adénome de l'intestin chez un parent du premier degré. Une étude réalisée dans l'Utah, utilisant les méthodes modernes de la génétique épidémiologique, suggère que le risque d'adénome est transmis sur le mode autosomique dominant [5]. En revanche, dans les mêmes populations il n'est pas possible de mettre en évidence un rôle de l'hérédité en ce qui concerne les cancers colorectaux. La prédisposition génétique concerne donc l'apparition d'adénomes et non leur transformation maligne. Selon l'hypothèse de Knud-

son [6] la prédisposition familiale serait liée à l'héritage d'un gène anormal. Le gène sain transmis par l'autre parent serait ultérieurement perdu par mutation somatique. Il n'existe en effet jamais de copie du gène normal dans l'ADN tumoral. Dans les cancers sporadiques l'inactivation des deux copies du gène relèverait d'une agression somatique.

Contrairement à ce qui a été annoncé dans la grande presse, ces découvertes ont encore peu de conséquences pratiques. Il n'est pas actuellement possible d'identifier les marqueurs génétiques de la prédisposition familiale au cancer de l'intestin. La coopération entre généticiens moléculaires, généticiens épidémiologistes et cliniciens devrait permettre de progresser. Il sera possible grâce aux techniques d'immortalisation des lymphocytes de réaliser des banques d'ADN, de tester des sondes génétiques sur l'ADN génomique des sujets atteints de tumeurs colorectales et de sujets sains, et de confronter ces résultats aux données généalogiques. La prise en compte des facteurs d'hérédité devrait aussi permettre d'identifier plus nettement les facteurs d'environnement intervenant dans la carcinogenèse intestinale. L'étude des migrants et des populations ayant des habitudes alimentaires particulières (Mormons, Adventistes du septième jour, etc.), et l'expérimentation animale indiquent que l'alimentation joue un rôle important. Les résultats des études d'épidémiologie analytique orientent vers un rôle protecteur des légumes et peut être du calcium ou d'une augmentation du pH intestinal [7]. Les données concernant le rôle protecteur des graisses ou le rôle protecteur des fibres sont discordantes. Une plus grande précision des enquêtes alimentaires, grâce au développement de la méthodologie statistique, l'étude du rôle de l'alimentation dans l'étiologie des lésions pré-cancéreuses, la prise en compte des facteurs génétiques devraient fournir assez rapidement des informations nécessaires à la réalisation d'études d'intervention ayant pour objectif de mesurer l'efficacité de régimes protecteurs.

Biologie et identification des individus à risque élevé. Certains travaux tentent de mettre au point des tests biologiques destinés à identifier les

sujets à risque élevé. La recherche de marqueurs tumoraux a soulevé des espoirs sans lendemain. L'intérêt de l'étude du renouvellement cellulaire pour le dépistage des sujets à haut risque de cancérisation est admis. Le marquage des biopsies intestinales après incubation en présence de thymidine tritiée permet de distinguer les sujets à bas risque de cancer des sujets à haut risque de cancer [8]. La lourdeur de la technique en a limité la diffusion. Des méthodes plus simples ne nécessitant pas d'incubation préalable de fragments de muqueuse colique sont à l'étude (marquage de l'antigène nucléaire Ki 67). Outre l'identification de sujets à risque, ces méthodes devraient permettre de vérifier l'efficacité d'éventuelles mesures préventives dans la normalisation de la prolifération cellulaire.

Vers un dépistage de masse. Dans l'immédiat les espoirs les plus importants reposent sur le dépistage de masse. Malgré les progrès considérables de l'endoscopie et une meilleure connaissance des sujets à risque, la détection des lésions pré-cancéreuses, en particulier les polypes adénomateux, reste insuffisante pour faire évoluer les choses [1]. Les résultats disponibles suggèrent que la recherche d'un saignement occulte dans les selles permet la détection des trois quarts des gros adénomes (à haut risque de transformation) et des cancers chez les sujets asymptomatiques [9, 10]. Il reste à évaluer si la diffusion de cette technique à l'échelle d'une population peut être suffisante pour diminuer la fréquence ou la gravité du cancer colorectal. Des essais visant à cette démonstration sont en cours en Amérique du Nord et en Europe, notamment en Bourgogne. Les premiers résultats suggèrent qu'en répétant le test tous les deux ans une diminution de 25 % de la mortalité par cancer colorectal pourra être mise en évidence avec un recul de cinq ans dans la population soumise au dépistage.

De gros efforts sont encore nécessaires avant que la prévention du cancer colorectal soit possible. L'enjeu est d'importance compte tenu de la place qu'occupe ce cancer parmi les problèmes de santé publique. Une étroite collaboration entre cliniciens, chercheurs fondamentaux et épidémiologistes est indispensable ■