

Le cancer du poumon mieux compris

Une étude décrit le mode d'action de la pollution dans cette maladie qui touche aussi les non-fumeurs

La pollution de l'air liée aux particules fines agissent-elles ? La réponse a été dévoilée samedi 10 septembre, lors du congrès annuel de la Société européenne de oncologie médicale, l'ESMO, qui se tenait à Paris. « Cette étude met en évidence un modèle original de développement du cancer », commente Suzette Delaloge, oncologue médicale, directrice du programme de prévention personnalisée des cancers à l'institut Gustave-Roussy, à Villejuif, qui n'a pas participé à ce travail.

Dans le modèle classique, un toxique (comme la fumée de tabac) déclenche des mutations qui, en s'accumulant, suffisent à déclencher un cancer. Mais ce n'est pas le cas pour les sujets observés dans cette étude : « Il faut une étape supplémentaire, qui est une inflammation. » Les processus inflammatoires, qui déclenchent la transformation tumorale de certaines cellules des voies respiratoires

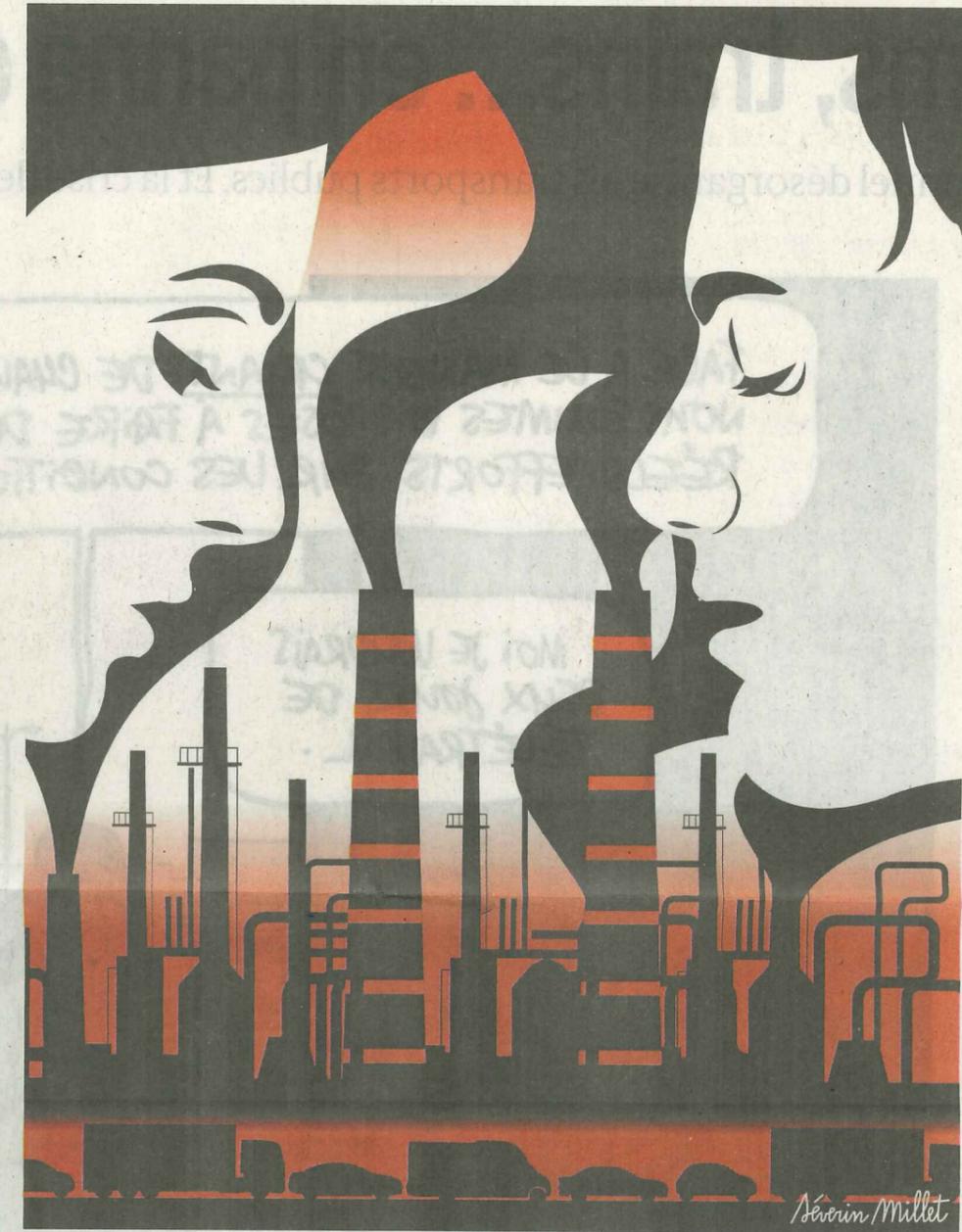
seulement, celles qui portent des mutations à risque.

Présentes dans les gaz d'échappement des véhicules motorisés et dans les fumées issues de la combustion de carburants fossiles, les particules fines sont invisibles à l'œil nu. Leur diamètre est inférieur ou égal à 2,5 micromètres - d'où leur nom de « PM_{2,5} », soit vingt à trente fois moins que le diamètre d'un cheveu. « Du fait de cette petite taille, elles pénètrent très loin dans les voies aériennes », explique Suzette Delaloge. Ces PM_{2,5} sont responsables d'environ 14 % de l'ensemble des morts par cancer du poumon. Le tabac, pour sa part, provoque à lui seul environ 63 % de ces morts.

Combinaison d'approches

En 2009, une étude américaine estimait que 10 % à 15 % des cancers du poumon survenaient chez des non-fumeurs, mais « cette proportion est en augmentation », a tenu à préciser le professeur Charles Swanton, de l'Institut Francis Crick et du Collège universitaire de Londres (Royal College of London), lors d'une conférence de presse à l'ESMO. L'étude que ce chercheur renommé a conduite tire son force d'une combinaison d'approches et de techniques, qui vont de l'épidémiologie à la biologie cellulaire et moléculaire, en passant par des modèles animaux et humains.

L'épidémiologie, d'abord, confirme l'association entre l'augmentation des concentrations de PM_{2,5} et le risque de développement de différents cancers. Les auteurs ont analysé les données de 463 679 personnes résidant en Angleterre, en Corée du Sud et à Taïwan. En croisant les données individuelles d'exposition aux PM_{2,5} - selon le lieu d'habitation - et les données individuelles de santé, ils trouvent que le risque de cancer du poumon augmente de 16 % pour chaque hausse de 1 microgramme par mètre cube d'air du taux de PM_{2,5}. Par ailleurs, l'ensemble des voies aérodigestives est concerné. Le ris-



que augmente en effet de 15 % pour les cancers des lèvres, de la cavité buccale et du pharynx, de 26 % pour le cancer du larynx, de 30 % pour le cancer de l'isthme de l'anus. Plus surprenant, car sans rapport avec les voies aérodigestives, il est accru de 19 % pour le glioblastome multiforme, un cancer du système nerveux central.

Les auteurs se sont focalisés sur les mécanismes d'apparition des cancers du poumon du non-fumeur. Première observation : dans de petits échantillons de tissus pulmonaires sains (issus d'autopsies de personnes mortes d'une autre cause que le cancer du poumon), les auteurs ont trouvé des mutations de certains gènes connus pour jouer un rôle important dans le développement tumoral. Ainsi, des mutations du gène EGFR étaient présentes dans 18 % des échantillons de tissus normaux ; et des mutations du gène KRAS, dans 33 % de ces échantillons.

Toutefois, ces mutations ne suffisent pas à déclencher un cancer du poumon, montrent les chercheurs. « Deux étapes sont nécessaires », insiste Charles Swanton. La première est l'exposition aux particules fines. L'origine des mutations reste à préciser, mais une certitude existe : « Leur nombre augmente avec l'âge », relève le chercheur britannique.

Afflux de « macrophages »

Pour retracer l'étape suivante, les chercheurs ont exposé à des particules fines des souris porteuses de mutations des gènes EGFR ou KRAS dans leurs cellules normales. Résultat, des cancers du poumon sont rapidement apparus chez ces souris - mais pas chez celles qui ne portaient pas ces mutations. Par ailleurs, ils ont exposé une dizaine de volontaires humains à de fortes doses de PM_{2,5} (de l'ordre de 250 microgrammes par mètre cube) pen-

dant deux heures. Le lendemain, ces individus ont été soumis à un brosseur bronchique (qui consiste à frotter la muqueuse des bronches avec une mini-brosse stérilisée) pour récupérer des cellules tapissant les alvéoles pulmonaires. Les cellules ainsi récoltées ont été comparées à celles recueillies avant l'exposition.

Résultat : chez les souris comme chez les humains, les PM_{2,5} ont déclenché un afflux de cellules inflammatoires nommées « macrophages » dans le tissu pulmonaire. Ces macrophages ont sécrété une quantité massive d'interleukine-1 bêta, une molécule favorisant l'inflammation. Les chercheurs ont également observé, chez ces souris, une apparition de cellules souches, capables de transformation et de prolifération.

Une dernière expérience a confirmé le rôle-clé de l'interleukine-1 bêta. Chez la souris, les

« Le premier message est qu'il nous faut réduire notre exposition aux particules fines, donc nos émissions polluantes »

SUZETTE DELALOGUE
oncologue médicale

chercheurs ont bloqué l'action de cette molécule à l'aide d'un anticorps monoclonal, le canakinumab, qui cible spécifiquement l'interleukine-1 bêta (c'est un médicament indiqué pour certaines arthrites). Ils ont ainsi empêché le développement d'un cancer du poumon.

L'étude ne permet pas de fixer un seuil de PM_{2,5} à partir duquel ces particules fines risquent de déclencher un cancer. « Mais nous estimons qu'une exposition de trois ans pourrait suffire », avance Charles Swanton. Cette découverte ouvre, selon les auteurs, la perspective de nouvelles approches de prévention ou de traitement du cancer du poumon. Pourrait-on, si l'on parvenait à identifier les personnes porteuses des mutations à risque dans leurs tissus pulmonaires sains, cibler cette inflammation par une intervention médicamenteuse ? Pas question d'administrer largement un médicament comme le canakinumab, qui n'est « pas anodin du tout », relève Suzette Delaloge. « Le premier message est qu'il nous faut réduire notre exposition aux particules fines, donc nos émissions polluantes », insiste-t-elle.

En 2020, 96 % des citoyens européens ont été exposés à des concentrations de particules fines supérieures à la valeur moyenne annuelle de 5 microgrammes par mètre cube préconisée par l'OMS, avertissent l'Agence européenne pour l'environnement en avril. L'OMS fixe le seuil de PM_{2,5} à ne pas dépasser à 5 microgrammes par mètre cube en valeur moyenne annuelle, et à 15 microgrammes par mètre cube en valeur moyenne sur vingt-quatre heures.

« En France, la population est exposée à des niveaux compris entre 10 et 15 microgrammes par mètre cube de PM_{2,5} en moyenne annuelle », affirme Suzette Delaloge. Dans le monde, les niveaux d'exposition varient énormément. « Ils atteignent des sommets dans certaines régions d'Afrique, au Moyen-Orient et en Asie du Sud-Est. Dans certaines zones industrielles de Chine ou d'Inde, par exemple, ils culminent à 150 microgrammes par mètre cube. » ■

FLORENCE ROSIER

LES CHIFFRES

1,8 MILLION

de personnes meurent d'un cancer du poumon chaque année dans le monde - dont plus de 33 000 en France.

250 000

de ces morts sont dues à la pollution de l'air par les particules fines.

DE 10 % À 15 %

au moins des cancers du poumon surviennent chez des non-fumeurs.