

CANCER DU POUMON CHEZ LES NON FUMEURS

4^{ème} journées Auresiennes Internationales de Pneumologie 20-21 Mai 2009

Association Franco-Algérienne de Pneumologie

Club de KRESPIE

- Non fumeur* "Never smoker" → Moins de 100 cigarettes toute sa vie
- Ex fumeur "Former smoker" → Arrêt depuis plus de 12 mois
- Fumeur habituel "Current smoker" → Maintien du tabagisme ou Arrêt < 12 mois
- "Ever smoker" → Jamais fumeur

* Sun S. et al. Nature Rev ; 2007; 7; 10: 778-790

Plus de 1 million de morts par cancer du poumon par an dans le monde* (1.18 en 2002)

Essentiellement dus au TABAGISME

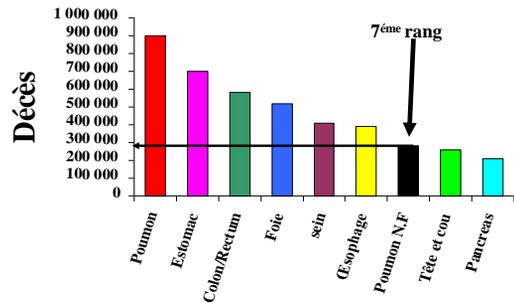
CANCERS DU POUMON NON DUS AU TABAGISME

- 15% chez l'homme
- 53% chez la femme

7^{ème} cause de morts parmi les non fumeurs

* Parkin D.M et al. CA Cancer J. Clin; 2005; 55; 2: 74-108

Place du nombre de morts estimés par cancer du poumon chez les non fumeurs vs les autres cancers*



* Sun S. et al. Nat Rev Cancer; 2007; 7; 10: 778-790

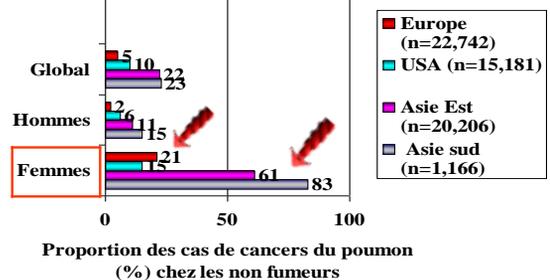
Caractéristiques anatomopathologiques

- Épidermoïde
- Adénocarcinome
- Tabagisme
- Carcinomes à grandes cellules
- Non fumeurs
- Adénocarcinome
- Carcinogènes ? Ciblage des petites voies aériennes



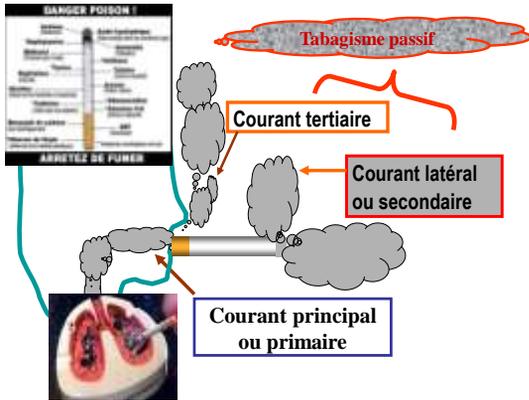
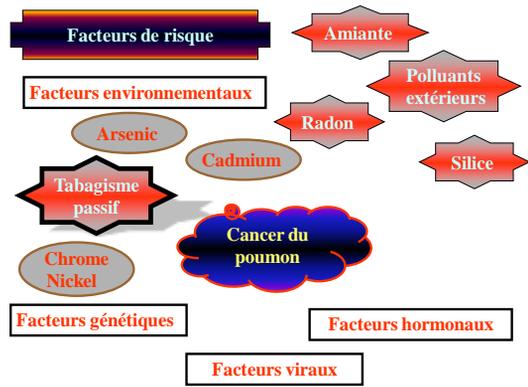
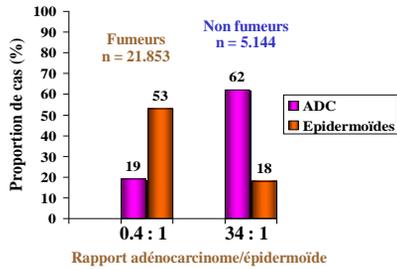
Epidémiologie

Variations importantes selon les régions et selon le sexe



Epidémiologie

☛ Variations histologiques importantes selon la présence ou l'absence du tabagisme



☛ La dilution dans l'air ne fait que diminuer la proportion des carcinogènes et autres substances toxiques

☛ Tous les métabolites du tabac sont retrouvés dans les urines des non fumeurs

Nitrosoaminokétones dérivées de la nicotine (NNK)+++

☛ 3 000 morts par an par cancer du poumon aux USA*

Cependant ☛ Tabagisme passif: 20% à 25% d'excès de risque

☛ La plupart des cancers du poumon chez les non fumeurs ne peuvent pas être expliqués par le seul tabagisme passif

*Stayner L et al. Am J Public Health; 2007; 97; 3: 545-551

Le Radon

- ☛ Uranium
- ☛ Radium

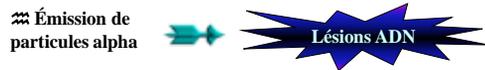
☛ Gaz radioactif d'origine naturelle

Dans les sous sols granitiques et volcaniques et certains matériaux de construction

☛ Diffusion dans l'air à partir des sols et l'eau dans laquelle il peut se dissoudre



☛ Déposition au niveau de l'épithélium respiratoire



☛ L'exposition au radon rendrait compte de 2 900 cancers du poumon par an chez les non fumeurs aux USA*

☛ 17 pays européens**

☛ Risque relatif suivant la concentration en radon

Augmentation de 8.4% par 100 Bq/m³

☛ Risque cumulé fumeurs vs non fumeurs

** Darby S. et al. BMJ; 2005; 330: 7485: 223-226

* Krewski D et al. J Toxicol Environ Health; 2006; 62; 7: 533-597

Vapeurs des huiles de cuisine*



↳ Cuisson traditionnelle en Chine par des huiles à haute T°

⚡ **Fortes concentrations d'émissions de fumées**



Les substances volatiles générées par ces fumées sont mutagènes

Elles contiennent des hydrocarbures aromatiques polycycliques

⊕ **Également des aldéhydes et autres mutagènes**

L'exposition aux fumées d'huile de cuisson est significativement associée à un risque augmenté de CP

Particulièrement en l'absence d'extracteur de fumées

* Yu L.T. et al. Cancer Res; 2006; 66: 9: 4961-4967

Chauffage domestique et cuisine au charbon de bois

⚡ En l'absence de ventilation adéquate



La combustion incomplète génère de fortes concentrations en hydrocarbures polycycliques aromatiques (PAH)

⊕ Les fumées de charbon riches en PAH mutagènes sont ~ 1 000 fois plus carcinogènes que la fumée de cigarette *

N=21 232 fermiers en Chine**



⊕ En 10 ans, l'utilisation du chauffage au poêle avec cheminée a été associée à une réduction conséquente des CP

** Lan Q. et al. J Natl Cancer Inst. 2002; 94: 11: 826-835
* Mumford J.L. et al. Carcinogenesis; 1990; 11: 3: 397-403

Facteurs Hormonaux

Parmi les CP chez non fumeurs: Fort pourcentage de femmes

Rôle des **œstrogènes** dans la carcinogénèse pulmonaire par action directe sur la prolifération cellulaire

☐ Les récepteurs aux œstrogènes (ERα et ERβ) sont exprimés dans le parenchyme pulmonaire des sujets sains et dans les tumeurs chez l'homme et la femme

Mais

Dans les cancers du poumon*

↳ ERβ détecté plus souvent chez non fumeurs vs fumeurs

↳ ERβ détecté plus souvent chez non fumeurs femmes

* Wu C.T. et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005; 130: 4: 979-986

Actions ?

↳ **Carcinogénèse indirecte**

➤ Stimulation des cellules cancéreuses via la voie de signalisation médiée par ERβ

⚡ **Altération de l'activation du métabolisme des PAH** → promotion de la carcinogénèse



↳ **Carcinogénèse directe**

➔ Activation métabolique des catéchols œstrogènes

Formation d'adduits ADN potentiellement mutagènes

⊕ Interactions entre EGFR et la voie des récepteurs œstrogènes

⚡ Les œstrogènes libèrent les ligands de l'EGFR

➤ Activation de l'EGFR et de la voie de la MAPK1

☐ l'expression de EGFR est sous régulé par les œstrogènes

Conclusions d'études épidémiologiques

⚡ Les œstrogènes (endogènes et exogènes) peuvent être associés au développement d'un CP

⊕ La ménopause précoce est associée à une diminution du risque de CP

↳ Le traitement hormonal substitutif est associé à une augmentation du risque de CP (surtout fumeuses)*

Le risque reste discuté et n'est pas toujours retrouvé **

Prédominance des femmes

Potentialité mutagène des œstrogènes

** Rossouw J.E et al. JAMA; 2002; 288: 3: 321-333
* Ganti A.K. et al. J Clin Oncol; 2006; 24: 1: 59-63

Facteurs génétiques

⚡ Seuls 10%-20% des fumeurs développent un CP

↳ **Susceptibilité différente aux facteurs environnementaux**

☐ Analyse de 11 études de non fumeurs avec CP*

⚡ Risque augmenté de 1.5 en cas d'ATCD familiaux de cancer

↳ d'autant plus que le parent était jeune

↳ d'autant plus que plusieurs parents étaient affectés

⊕ Analyse de linkage de 52 familles: locus majeur de susceptibilité de CP sur le chromosome 6q 23-25**

** Bailey-Wilson J E et al; Am J Hum Genet; 2004; 75: 3: 460-474
* Matakidou A. et al. Br J Cancer; 2005; 93: 7: 825-833

Gène de susceptibilité*

- Analyse de 317 139 polymorphismes d'un seul nucléotide (SNP)
 - 1989 CBP vs 2625 témoins

Un locus situé en 15q25 étroitement associé à la survenue d'un CBP

- Analyse de ce locus dans 2 513 CBP et 4 752 témoins

■ Il rend compte de 14% des cas de CBP

Cette région contient x gènes dont 3 gènes codant des sous unités du récepteur nicotinique-acétylcholine

- ☑ Exprimés dans neurones et x tissus: cellules neuro endocrines pulmonaires, cellules cancéreuses pulmonaires....

⇒ Liaison au N'-nitrisornicotine et carcinogènes potentiels

Locus 15q25 prédispose au cancer bronchopulmonaire

* Hung RJ et al. Nature; 2008; 452; 7187: 633-637

Facteurs viraux

On estime que 15% à 25% des cancers humains ont une étiologie virale

2 virus pourraient jouer un rôle dans les CP

Human papilloma virus HPV

Jaassiekte sheep retrovirus JSRV

Les femmes non fumeuses de plus de 60 ans avec CP ont une forte prévalence d'infections par des variants oncogènes de HPV 16 et HPV 18 (OR:10.12 vs Hommes appariés: OR: 1.98)*

JSRV peut provoquer chez le mouton après guérison d'une primo infection(OAP) des carcinomes bronchiolo alvéolaires

Chez l'homme



* Cheng Y W et al. Cancer Res; 2001; 61; 7: 2799-2803

Variations interindividuelles dans les possibilités de métaboliser les carcinogènes

☞ Augmentation du risque de CP

☞ Polymorphisme du cytochrome P450 1A1

ET/OU

☞ délétion homozygote du glutathion S-transférase

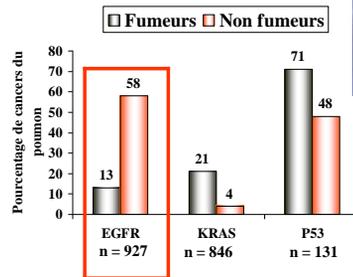
Variations interindividuelles dans les capacités de réparation de l'ADN

☞ Polymorphisme des gènes impliqués dans l'excision-réparation des bases: XRCC1, OGG1

☞ Polymorphisme des gènes impliqués dans l'excision-réparation des nucléotides: ERCC1, ERCC2 et XPA

☞ Polymorphisme des gènes impliqués dans la cassure réparation de l'ADN double brin: XRCC3..etc...

Modifications moléculaires



Récepteur de l'EGF

Appartient à la famille de 4 récepteurs de surface des tyrosine kinases

Formation d'homo ou hétérodimères avec des membres d'autres familles

☞ Cascade d'évènements de signalisation qui déclenchent

Blocage de l'apoptose

Prolifération

Angiogénèse

Invasion et métastases

Ces effets sont initiés par l'activation de 3 voies essentielles

La voie PI3K-Akt



Survie via inhibition apoptose

Phosphatidylinositol 3-kinase-Akt

La voie MAPK



Augmentation de la prolifération

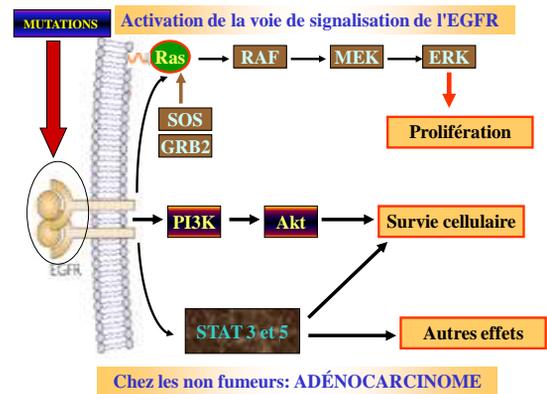
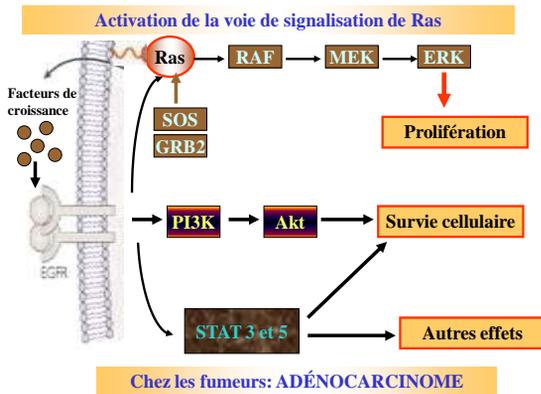
Ras-Mitogen-activated protein kinase

La voie de STAT



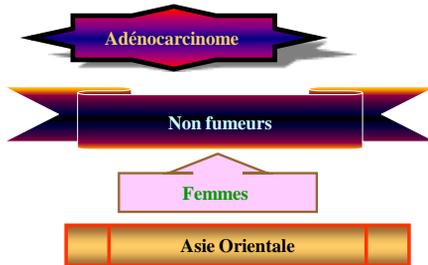
Effets sur de multiples autres fonctions

Signal Transducer and Activator of Transcription



Mutations de l'EGFR

Majoration des réponses des Tyrosines Kinases



Perte allélique, Méthylation et inactivation génique

❖ Méthylation des îlots CpG des promoteurs des gènes suppresseurs de tumeurs

❖ Inactivation d'un allèle des gènes suppresseurs de tumeurs accompagné souvent perte allélique de l'autre allèle

➔ **Inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs**

❖*Fréquent dans l'adénocarcinome des non fumeurs

Mutations de p53

Perte allélique de FHIT*

* Fragile Histidine Triad

Caractéristiques cliniques des CP chez les non fumeurs

Sexe	Pourcentage plus élevé parmi les femmes particulièrement en Asie
Histologie	Adénocarcinome
Âge	Survenue à un âge plus jeune en Asie même âge ou plus âgées en Europe et USA
Stade au diagnostic	Plus grande proportion de stades évolués
Survie	Survie augmentée vs fumeurs même après ajustement pour les facteurs π connus
Réponse aux TKI	Meilleure taux de réponse aux inhibiteurs de l'EGFR tyrosine kinases

Fréquence mutations p53	Les mutations de p53 sont fréquentes chez les non fumeurs
Types de mutations p53	G-T chez les fumeurs – G-A chez les non fumeurs
Mutations de l'EGFR	Plus fréquentes chez les non fumeurs
Mutations de KRAS	Presque totalement limitées aux fumeurs
Méthylation de l'ADN	Profils de méthylation différents entre fumeurs et non fumeurs
Profils d'expression en microarray	Très différents entre fumeurs et non fumeurs
Nitrotyrosine intracellulaire	Marqueurs de l'inflammation chronique très élevés chez les non fumeurs

MERCI DE VOTRE ECOUTE POLIE



MERCI DE VOTRE PATIENCE

VOUS POUVEZ VOUS REVEILLER

