Association Française d'Urologie
www.urofrance.org

Dossier de presse

Prévention des cancers urologiques :

Agir en amont du cancer et prévenir son évolution

Service de presse et de communication :
MHC *Communication*
Marie-Hélène Coste / Véronique Simon
38 avenue Jean Jaurès - 94110 Arcueil
Tél. : 01 49 12 03 40 - Fax : 01 49 12 92 19
✉ : MHC@mhccom.eu

Prévention des cancers urologiques : agir en amont du cancer et prévenir son évolution

Avec près de 79 000[1] nouveaux cas chaque année, les cancers urologiques représentent une large part des tumeurs solides. Ces cancers, dont les facteurs de risque ne sont pas toujours connus du grand public, constituent un problème de santé publique majeur, tant parce qu'ils affectent la qualité de vie des patients que parce qu'ils pèsent par leur coût sur la collectivité.

La recherche sur les facteurs de risque environnementaux (mode de vie, exposition à des substances carcinogènes) ou héréditaires, est essentielle à la réduction de l'incidence des cancers urologiques et des 17 700 décès dont ils sont la cause (chiffres INCa 2012). L'information du grand public sur ce sujet, en constante évolution, doit être régulièrement mise à jour. De même il est important de développer une information scientifiquement validée sur la prévention, un enjeu sanitaire essentiel, auquel les urologues de l'AFU ont souhaité consacrer cette nouvelle Semaine Nationale de l'Urologie.

La prévention est une problématique complexe : elle ne s'arrête pas à l'identification des seuls facteurs de risque d'apparition du cancer : elle doit aussi s'attacher à identifier tout ce qui peut contribuer à favoriser la progression de la tumeur.

Les urologues, au centre de la prise en charge de ces cancers qui représentent une part importante de leur activité, s'intéressent à **l'environnement des tumeurs urologiques dans leurs 3 phases de développement :**

- **Initiation** – apparition des premières cellules cancéreuses dues à un défaut de codage sur un gène ou un segment d'ADN.
- **Promotion** – sous l'influence de certains éléments environnementaux, les cellules anormales, au lieu d'être réparées ou élimées, se reproduisent, initiant ainsi le processus tumoral.
- **Progression** – la progression des cellules anormales étant hors du contrôle du système immunitaire, celles-ci croissent jusqu'à former une tumeur, locale, dans un premier temps, puis étendue aux tissus voisins, voire à d'autres organes.

La prévention doit être comprise en ces 3 étapes : il s'agit d'identifier ce qui favorise l'erreur initiale, l'étincelle, afin de l'éviter lorsque cela est possible, mais aussi, tout ce qui va contribuer à attiser la progression jusqu'à faire flamber la tumeur. **La compréhension des leviers environnementaux de prévention, à chacune de ces 3 étapes, permet d'éviter l'apparition de certains cancers ou de ralentir la progression de ceux qui sont déclarés.**

[1] Les chiffres (nombres de cas et nombre de décès) proviennent des données actualisées pour 2012, établies à partir du recueil et de l'analyse des registres, et publiées par l'INCa http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-fiches-de-synthese/29-incidence-mortalite/38-ensemble-des-cancers/#ind1

Si certains **facteurs de risque sont communs à plusieurs cancers urologiques, comme le tabac qui contribue aux cancers de la vessie, du rein ou encore des voies excrétrices supérieures**, il existe des caractéristiques propres à chacun de ces cancers, comme le montre le tableau ci-dessous, qui présente les différents cancers urologiques.

Les urologues de l'AFU sont vigilants, dans leur pratique quotidienne, comme dans leurs travaux de recherche, à favoriser l'identification des facteurs de risque des cancers urologiques :

- **En incluant de manière systématique dans leurs entretiens avec les patients, les questions concernant leurs habitudes de vie** afin de repérer les facteurs de risque environnementaux, professionnels.

- **En cherchant systématiquement les cancers d'origine professionnelle** afin qu'ils soient reconnus comme tels, mais aussi afin d'œuvrer à leur prévention, en coopération avec la Société française de Médecine du Travail.

- **En créant et en suivant des cohortes de grande ampleur (COLBlanCE[2], Epicap[3]) dans les domaines de l'onco-urologie pour étudier les facteurs de risque, en même temps que les facteurs pronostiques et prédictifs de l'évolution de la maladie**.

Aux côtés des patients, en consultation, ils les informent sur les facteurs environnementaux à surveiller – comme la consommation de tabac – et encouragent la mise en œuvre, en sus des traitements médicaux et chirurgicaux qu'ils initient, des mesures complémentaires de prévention de la progression des cancers – comme les mesures diététiques.

Le dossier qui suit a pour vocation de faire le bilan des connaissances sur la prévention des cancers urologiques et d'informer tous ceux qui souhaitent prendre leur santé en main.

La vessie

Avec **11 965 nouveaux cas en 2012**, le cancer de la vessie occupe **la 5ème place des cancers** en incidence[4]. C'est le deuxième cancer urologique par sa fréquence, après celui de la prostate.
Le cancer de la vessie est responsable de 3 % des décès par cancer.
Outre la mortalité, le cancer de la vessie qui retentit sur la miction et la sexualité, altère la qualité de vie des patients qui en souffrent, notamment chez les patients à qui l'on a dû retirer la vessie. Il peut aussi générer de l'anxiété, car le risque de récidive est important.
Par ailleurs, le cancer de la vessie, donne lieu à des examens diagnostiques, avec des traitements répétés, des interventions chirurgicales lourdes qui le placent en **première position des cancers en termes de coût**. **Ce cancer, dont l'incidence augmente aujourd'hui d'environ 1 % par an, pèse donc de manière importante sur la collectivité.**
Cependant, certains facteurs de risque sont bien identifiés, et l'amélioration de la prévention serait un bénéfice pour tous.

[2] http://media.enseignementsup-recherche.gouv.fr/file/Fiches_Cohortes/31/6/coblance_167316.pdf
[3] https://epidemiologie-france.aviesan.fr/catalog/sheet/detail.jsp?id=5914&langSheet=fr&vid=1
[4] L'incidence représente le nombre de nouveaux cas chaque année, alors que la prévalence recense la totalité des cas sur une période donnée.

Le rein

Le cancer du rein arrive juste après celui de la vessie, avec **11 573** nouveaux cas en 2012. Il est deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme. C'est la **7ème cause de décès par cancer**. Certains facteurs de risque, parfois méconnus du grand public, ont été identifiés : ainsi, **21 % des décès liés au cancer du rein sont imputables au tabac.**
De fait, l'information autour de la prévention est un enjeu important : prévention des facteurs de risque, mais aussi prévention de son évolution. En effet, pris en charge à un stade localisé, son pronostic est bon.

La prostate

Malgré la chute de son incidence observée en 2012, où 53 465 nouveaux cas ont été enregistrés – contre 71 000 l'année précédente, le cancer de la prostate demeure, si l'on considère la population masculine, le premier cancer et la 3ème cause de décès par cancer.
Avec l'âge, des cellules cancéreuses apparaissent fréquemment dans la prostate - c'est le cas chez 80 % des hommes de plus de 80 ans. Si ces cellules ne sont pas détruites par le système immunitaire et se développent au-delà d'un certain stade (le seuil de 100 000 cellules est évoqué)[5], on parle de tumeur. Quels sont les facteurs environnementaux, diététiques, héréditaires qui favorisent l'évolution de ces cellules vers une tumeur cancéreuse ? Et lorsque le cancer est là, comment distinguer une tumeur indolente qui ne met pas en jeu la vie du patient d'une tumeur plus agressive ? Ou encore, après le diagnostic du cancer, quels sont les leviers qui, au-delà du traitement, peuvent infléchir sa progression et bénéficier au patient ? La prévention de ce cancer et de son évolution est un enjeu important : il s'agit d'éviter la progression d'une maladie vers un stade métastatique, qui retentit sur le patient, en termes de qualité de vie et sur la collectivité, en termes de coût. Il s'agit aussi, à l'avenir, d'être capable de distinguer les tumeurs qui doivent être soignées de celles qui doivent être surveillées.

Les organes génitaux externes

Les tumeurs des organes génitaux externes sont peu fréquentes : elles concernent essentiellement les tumeurs du testicule (**2 317 nouveaux cas en 2012**), l'incidence des tumeurs de la verge étant de l'ordre de 1 / 100 000.
Le cancer des testicules est un cancer de l'homme jeune (15 à 35 ans).
Si son pronostic est bon - en 2012, **seuls 84 décès ont été recensés en France -** il existe certains facteurs de risque (comme l'absence de descente d'un ou deux testicules) qui favorisent son apparition et nécessitent un surcroît de vigilance. Par ailleurs, l'augmentation de nombre de cas semble désigner des facteurs de risque environnementaux, notamment l'exposition à des perturbateurs endocriniens. D'une manière générale, afin d'améliorer la prise en charge d'un cancer qui peut affecter la fertilité, l'autopalpation est conseillée afin de permettre une prise en charge précoce et d'éviter l'évolution du cancer.

[5] Source : *La Ligue*, http://www.ligue-cancer.net/article/277_qu-est-ce-qu-une-cellule-cancereuse-?Page=3

1. Initiation, développement, progression, zoom sur les mécanismes impliqués dans le développement du cancer en ses 3 phases :

- **L'initiation :**

Le cancer est initié par un dysfonctionnement des cellules. Le fonctionnement des cellules est intimement lié à celui des gènes. Les gènes sont des fragments d'ADN, l'ADN étant comparable à un livre recelant les informations relatives au bon fonctionnement de tout le corps pour une espèce, un individu donné.

Les gènes qui se trouvent dans le noyau de la cellule contiennent des informations nécessaires à la vie de la cellule : ils sont, en quelque sorte, les phrases essentielles qui décrivent le plan de fabrication des protéines à produire. Ils codent le message transcrit pour produire la protéine via la transcription de l'ADN en ARN messager.

Lorsque les gènes sont altérés à cause d'une maladie ou parce qu'ils sont affectés par l'environnement (mutation), la transcription du message ne se fait pas de manière convenable – on peut évoquer l'image de la faute d'orthographe. Le gène peut être alors à l'origine :

- D'une altération de la protéine produite
- D'une modification de la quantité de protéine produite

Or, ces modifications retentissent sur le fonctionnement de la cellule. Il arrive ainsi qu'elle se reproduise de manière anormale, ou qu'elle ne présente plus les caractéristiques de l'organe dans lequel elle se trouve, qu'elle perde sa spécificité, sa différenciation.

Ces processus qui sont à l'origine de l'initiation du cancer peuvent être favorisés par l'exposition répétée à certains agents carcinogènes.

Ces agents peuvent être d'ordre :

- Physique : rayons UV, rayonnement ionisant, chaleur.
- Chimique : pesticides, arsenic, benzène, tabac, etc.

Les agents mutagènes, au contact des cellules, vont être à l'origine de lésions de l'ADN :

- Cassures des brins.
- Problèmes de liaison entre les brins.
- Modification des séquences (par inversion de l'ordre, insertion d'informations qui n'ont pas lieu d'être) qui risque d'entraîner un défaut de modification.

5 à 10 % des cancers déclarés seraient liés à des facteurs environnementaux. De nombreuses études sont menées sur l'influence des agents physiques, chimiques ou biologiques suspectés d'être à l'origine de cancers.

La réaction à ces agressions (qui doivent être identifiées, afin d'être prévenues autant que possible) varie d'un individu à l'autre. Elle dépend :

- De facteurs héréditaires ;
- De l'état du système immunitaire ;
- Des facteurs (alimentation, exercice physique, sommeil) liés au mode de vie qui influencent favorablement la réparation du corps.

- **La promotion du cancer :**

Si la réaction immunitaire ne permet pas de supprimer le cancer au stade de l'initiation, les cellules anormales se reproduisent et la tumeur grandit.

L'identification précoce de la tumeur, sa prise en charge médicale, chirurgicale, dans le cadre de la mise en œuvre d'une stratégie globale (qui joue aussi sur le mode de vie, en valorisant les facteurs protecteurs), permet d'éviter son évolution vers des cellules de moins en moins différenciées (qui fonctionnent de moins en moins bien), et son extension vers les organes voisins, via le système veineux ou lymphatique.

- **La progression du cancer :**

L'étape suivante est celle de la migration des cellules tumorales vers d'autres organes : les cellules tumorales atteignent d'abord les ganglions lymphatiques, les veines et les capillaires et voyagent dans tout le corps, dans un caillot de fibrine : on **parle de cellules circulantes**.

Les métastases apparaissent lorsque les cellules circulantes viennent se fixer sur un organe :
Dans le cas du cancer de la prostate, dans 90 % des cas, il s'agit des os, mais on observe parfois des métastases au foie, au poumon, aux glandes surrénales ou aux organes pelviens.

La tumeur primaire peut s'auto-ensemencer, se nourrir elle-même, comme elle peut contribuer à nourrir des métastases. De la même façon, les métastases s'auto-ensemencent, comme elles peuvent contribuer à nourrir la tumeur primaire, mais aussi d'autres métastases, qui pourront, à leur tour, s'auto-ensemencer et ainsi de suite. L'ensemble crée un réseau complexe, que certaines équipes de recherche ont tenté de cartographier.

Par ailleurs, le développement des tumeurs primaires ou des métastases **dépend du terrain** dans lequel elles se situent **: micro-environnement inflammatoire, immunité locale, etc.** En fonction du sol, elles grossiront plus ou moins vite, produiront ou ne produiront pas de métastases, métastases qui se développeront elles-mêmes, dans les organes leur offrant un sol favorable (comme les os pour le cancer de la prostate).

Cependant, difficulté supplémentaire, des facteurs similaires ne produisent pas toujours les mêmes effets, en fonction de la tumeur et de son environnement. Prenons l'exemple de l'inflammation :

- **elle peut être favorable au développement de la tumeur** - c'est le cas dans le cancer de l'estomac, favorisé par l'inflammation provoquée par l'hélicobacter ;
- **ou défavorable à la tumeur –** c'est le cas de l'inflammation induite par les instillations intravésicales de BCG, utilisées pour traiter le cancer de la vessie.

Il arrive que des métastases tardives apparaissent des années après la disparition de la tumeur primaire : elles se développent à partir de niches pré-métastatiques qui contribuent à transformer l'environnement. Les transformations induites, associées à d'autres facteurs, sont à l'origine de l'apparition « à retardement » de certaines métastases.

La recherche fondamentale s'applique aujourd'hui à mieux comprendre les interactions entre les facteurs - nature de la tumeur, micro environnement inflammatoire, immunité locale - pour proposer de nouvelles réponses, mieux adaptées et plus efficaces. C'est déjà le cas des traitements qui agissent sur l'immunité.

Grâce aux fruits de la recherche, les traitements agiront de plus en plus en tenant compte de la nature de la tumeur, de son environnement, et des caractéristiques du patient pour prévenir la progression du cancer. Les urologues de l'Association Française d'Urologie veillent et œuvrent à la meilleure compréhension de la progression des cancers et de tous les facteurs individuels de la médecine personnalisée. La discussion autour des traitements et de la mise en œuvre d'une prise en charge globale au-delà des traitements (hygiène de vie, coaching du malade) doit réunir le patient, les professionnels de santé et les accompagnants. L'engagement de l'AFU dans la Semaine de l'Urologie comme dans ses propositions pour le plan cancer 3, participe de cet objectif. http://www.urofrance.org/fileadmin/medias/joum/2013/communique-presse-oncourologie-afu-joum-2013.pdf

Médecine personnalisée :
Comprendre les facteurs de risque individuels et environnementaux
Pour mieux lutter contre le cancer

La compréhension de l'ensemble des facteurs individuels et environnementaux qui jouent dans l'initiation du cancer, son développement, puis son extension, contribue à définir pour chaque individu, chaque patient, une prise en charge personnalisée.
Le développement de la médecine personnalisée repose sur :

- L'analyse des facteurs de risque individuels : les travaux sur le cancer de la prostate du groupe collaboratif du Pr Olivier Cussenot, membre de l'AFU et professeur à l'Université Pierre et Marie Curie, devraient permettre de mieux identifier les cartes génétiques de ces cancers familiaux ; ces travaux s'inscrivent dans le cadre du programme International Cancer Génome Consortium (ICGC).
- L'identification des agents cancérogènes auxquels le patient peut être exposé.
- L'analyse de la tumeur (anatomopathologie) afin de définir sa nature, et de déterminer son agressivité : une étape essentielle pour choisir la thérapeutique la plus efficace, et éviter les traitements inutiles et leurs effets secondaires.
- La prise en compte du mode de vie du patient : alimentation, activité physique, activité sexuelle etc. La mise en œuvre d'une stratégie globale, discutée avec l'équipe médicale, optimise l'efficacité des thérapeutiques engagées et contribue au maintien du moral du patient et à sa qualité de vie.
- L'explication et le suivi des effets secondaires, qui varient d'un patient à l'autre : ce coaching est essentiel à l'adhésion au traitement.

Pour l'ensemble de ces objectifs, l'urologue, expert de la prise en charge du cancer, travaille en collaboration avec les autres professions médicales et paramédicales : tabacologue, oncopsychiatre, médecin généraliste. Ainsi, comme elle l'a exprimé dans ses propositions pour le plan cancer 3, l'AFU est très attachée à l'amélioration de la coordination des soins avec le médecin généraliste, plus proche du patient et acteur clé du suivi.

2. Cancer de la vessie : facteurs de risque et prévention

En France, le cancer de la vessie, avec 11 965 nouveaux cas estimés en 2012 dont 80 % chez l'homme, occupe la 5ème place en incidence[6] et constitue le second cancer urologique après celui de la prostate. Le cancer de la vessie est responsable de 3 % des décès par cancer. Son incidence est en augmentation d'environ 1 % par an.

Les cancers de la vessie sont majoritairement des carcinomes de l'urothélium, c'est-à-dire de la couche qui tapisse des cavités urinaires. Lorsqu'il progresse, le cancer de la vessie infiltre les tissus sous-jacents, dont le muscle vésical, une étape clé dans l'histoire de la maladie. Il peut ensuite se disséminer (métastases) par le réseau sanguin ou le réseau lymphatique.

Outre ses conséquences en termes d'altération de la qualité et de la quantité de vie des patients qui en souffrent, le cancer de la vessie pose un problème de santé publique, du fait :

- du coût des procédures nécessaires à son diagnostic et à son suivi (le cancer de la vessie est le cancer dont le coût global par patient est le plus élevé)[(7)] ;
- des traitements répétés de la maladie ;
- de son suivi prolongé à son stade superficiel ;
- de sa fréquente progression vers une maladie infiltrant le muscle vésical mettant en jeux le pronostic vital et nécessitant des thérapeutiques médicales et chirurgicales lourdes.

Les facteurs de risque du cancer de la vessie :

La vessie ayant une fonction de réservoir pour les urines, le contact prolongé des carcinogènes présents dans celles-ci favorise la survenue de cancer de l'urothélium.

Les facteurs de risque du cancer de la vessie sont principalement le tabagisme et l'exposition à des toxiques environnementaux, et notamment professionnels, dont l'élimination est urinaire.

[6] GROSCLAUDE P, VELTEN M, DAUBISSE-MARLIAC L. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 – Tumeurs solides. Vessie. InVS 2013.
[7] BOTTEMAN MF, PASHOS CL, REDAELLI A, LASKIN B, HAUSER R. The health economics of bladder cancer. Pharmacoeconomics 2003;21:1315-30

Le tabac :

La première description de l'association entre la consommation de tabac et le risque de développer un cancer de la vessie à été rapportée par Denoix et coll. en 1956 [(8)]. Depuis, de nombreuses études épidémiologiques ont montré une forte corrélation entre le tabagisme, le développement et la progression du cancer de la vessie, avec une relation dose-réponse [(9, 10)]. Le risque relatif (RR) a augmenté avec la consommation de cigarettes (en paquets-années) et a varié entre 2 et 10 selon les études [(11)]. Au moins 43 substances reconnues comme étant carcinogènes chez l'animal ont été retrouvées dans le tabac [(12)]. Cependant, du fait de la multiplicité des substances carcinogènes contenues dans le tabac, le mécanisme précis de l'initiation du cancer liée au tabac reste à déterminer [(13)].

L'interaction avec les facteurs individuels

Des facteurs individuels, notamment génétiques, modulent le risque de tumeur de la vessie chez les fumeurs. La susceptibilité génétique individuelle confère une sensibilité ou une résistance particulière à la maladie à exposition égale. Des perturbations de la balance entre activation et détoxication permettent d'expliquer les variations individuelles de la réponse aux expositions aux agents carcinogènes [(14)].

Facteurs de risque environnementaux

Le cancer de la vessie a été le premier cancer identifié comme étant associé à l'industrialisation, Ludwig Rehn ayant rapporté en 1895 la fréquence élevée des cancers de la vessie chez les ouvriers travaillant dans la production d'aniline, un colorant chimique [(15)]. A ce jour, les facteurs de risque reconnus sont :

- **L'environnement professionnel :** les principaux secteurs d'activité touchés ont été ceux utilisant les hydrocarbures aromatiques polycycliques (production d'aluminium, de coke, de fer et d'acier mais aussi l'exposition aux gaz d'échappement des machines diesel), les amines aromatiques (industrie du caoutchouc, des colorants, notamment textiles, l'industrie de la chimie et les pesticides) et les nitrosamines (huiles minérales, exposition au tabac) [(13)].

[8] DENOIX PF, SCHWARTZ D. Tobacco and cancer of the bladder. Bull Assoc Fr Etud Cancer. 1956 Oct-Dec;43(4):387-93.
[9] ZEEGERS MP, KELLEN E, BUNTINX F, VAN DEN BRANDT PA. The association between smoking, beverage consumption, diet and bladder cancer: a systematic literature review. World J Urol. 2004;21:392-401.
[10] RINK M, ZABOR EC, FURBERG H, XYLINAS E, EHDAIE B, NOVARA G, BABJUK M, PYCHA A, LOTAN Y, TRINH QD, CHUN FK, LEE RK, KARAKIEWICZ PI, FISCH M, ROBINSON BD, SCHERR DS, SHARIAT SF. Impact of Smoking and Smoking Cessation on Outcomes in Bladder Cancer Patients Treated with Radical Cystectomy. Eur Urol. 2012 Nov 27. doi:pii: S0302-2838(12)01414-5. 10.1016/j.eururo.2012.11.039.
[11] COHEN SM, JOHANSSON SL. Epidemiology and etiology of bladder cancer. Urol Clin North Am. 1992;19:421-8
[12] PHILLIPS DH. DNA adducts in human tissues: biomarkers of exposure to carcinogens in tobacco smoke. Environ Health Perspect. 1996;104:453-8
[13] CHOPIN D, VORDOS D, GATTEGNO B. Etiologies des tumeurs superficielles de vessies. Prog Urol. 2001;11:927-52
[14] KANNIO A, RIDANPAA M, KOSKINEN H, PARTANEN T, ANTTILA S, COLLAN Y, HIETANEN E, VAINIO H, HUSGAFVEL-PURSIAINEN K. A molecular and epidemiological study on bladder cancer: p53 mutations, tobacco smoking, and occupational exposure to asbestos. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1996;5:33-9
[15] DIETRICH H, DIETRICH B. Ludwig Rehn (1849-1930)--pioneering findings on the aetiology of bladder tumours. World J Urol. 2001 Apr;19(2):151-3.

- **L'arsenic :** l'exposition à l'arsenic a pu se faire par l'eau de boisson [(16)], l'usage professionnel de certains herbicides (acide diméthylarsinique, DMA), ou lors de traitement de certaines leucémies et lymphomes (trioxide d'arsenic, As_2O_3) [(17, 18)]. Le rôle de l'arsenic et de ses métabolites a été incriminé dans la carcinogenèse urothéliale [(19)] et ses mécanismes d'action sur l'ADN ont été mis à jour [(20)].

- **Les techniques de désinfection de l'eau de boisson :** plusieurs études ont montré que le risque de carcinome urothélial augmente avec la quantité consommée d'eau du robinet chez les habitants des aires traitées par le chlore.

- **Les infections :** la schistosomiase, provoquée par *Schistosoma haematobium*, parasite endémique en Afrique (Vallée du Nil), est responsable d'un sur-risque de cancer de la vessie.

- **Les traitements :** les associations entre le carcinome urothélial et la consommation de chlornaphazine (agent alkylant utilisé dans les hémopathies malignes) [(6)], la phénacétine (antalgique) [(21)], les moutardes azotées (cyclophosphamide et ifosfamide) [(22)], et d'autres agents anticancéreux comme le thiotépa et le melphalan [(23)] ont été démontrées. Récemment, une méta-analyse a montré une augmentation du risque de cancer de la vessie d'un facteur 1,22 à 1,26 associé à la prise prolongée (plus de 24 mois) de pioglitazone [(24)]. La radiothérapie (irradiation pelvienne de 30 à 60 Gy) a été corrélée à un risque de développer un cancer de la vessie 2 à 4 fois supérieur à la population générale [(25,26)] et ce risque augmente avec le temps [(27)]. Mais il n'existe pas de recommandation spécifique validée quant au suivi des patients ayant été traités avec ces agents anti-cancéreux.

16 CHOW NH, GUO YL, LIN JS, SU JH, TZAI TS, GUO HR, SU IJ. Clinicopathological features of bladder cancer associated with chronic exposure to arsenic. Br J Cancer. 1997;75:1708-10

17 HUAN SY, YANG CH, CHEN YC. Arsenic trioxide therapy for relapsed acute promyelocytic leukemia: an useful salvage therapy. Leuk Lymphoma. 2000;38:283-93

18 MURGO AJ. Clinical trials of arsenic trioxide in hematologic and solid tumors: overview of the National Cancer Institute Cooperative Research and Development Studies. Oncologist. 2001;6:22-8

19 GUO HR, CHIANG HS, HU H, LIPSITZ SR, MONSON RR. Arsenic in drinking water and incidence of urinary cancers. Epidemiology. 1997;8:545-50

20 KITCHIN KT. Recent advances in arsenic carcinogenesis: modes of action, animal model systems, and methylated arsenic metabolites. Toxicol Appl Pharmacol. 2001;172:249-61

21 JOHANSSON S, WAHLQVIST L. Tumours of urinary bladder and ureter associated with abuse of phenacetin-containing analgesics. Acta Pathol Microbiol Scand. 1977;85:768-74

22 TRAVIS LB, CURTIS RE, GLIMELIUS B, HOLOWATY EJ, VAN LEEUWEN FE, LYNCH CF, HAGENBEEK A, STOVALL M, BANKS PM, ADAMI J. Bladder and kidney cancer following cyclophosphamide therapy for non-Hodgkin's lymphoma. J Natl Cancer Inst. 1995;87:524-30

23 KALDOR JM, DAY NE, KITTELMANN B, PETTERSSON F, LANGMARK F, PEDERSEN D, PRIOR P, NEAL F, KARJALAINEN S, BELL J. Bladder tumours following chemotherapy and radiotherapy for ovarian cancer: a case-control study. Int J Cancer. 1995;63:1-6

24 COLMERS IN, BOWKER SL, MAJUMDAR SR, JOHNSON JA. Use of thiazolidinediones and the risk of bladder cancer among people with type 2 diabetes: a meta-analysis. CMAJ. 2012;184:E675-83.

25 SHAH SK, LUI PD, BALDWIN DD, RUCKLE HC. Urothelial carcinoma after external beam radiation therapy for prostate cancer. J Urol. 2006;175:2063-6

26 SELLA A, DEXEUS FH, CHONG C, RO JY, LOGOTHETIS CJ. Radiation therapy-associated invasive bladder tumors. Urology. 1989;33:185-8

27 BOICE JD JR, ENGHOLM G, KLEINERMAN RA, BLETTNER M, STOVALL M, LISCO H, MOLONEY WC, AUSTIN DF, BOSCH A, COOKFAIR DL. Radiation dose and second cancer risk in patients treated for cancer of the cervix. Radiat Res. 1988;116:3-55

Les carcinogènes environnementaux

L'exposition à des carcinogènes environnementaux multiplie le sur-risque lié à la consommation de tabac (entre 2 et 10 fois, selon les estimations), les agents carcinogènes agissant en synergie en faveur de l'altération du génome.

Des mesures légales ont été prises pour éviter l'exposition aux carcinogènes environnementaux, notamment dans le cadre de l'exercice professionnel :

- interdiction de produire et d'utiliser des amines aromatiques ;
- réduction des taux d'hydrocarbures aromatiques polycycliques dans les procédures industrielles employant des huiles d'origines houillères ;

La vigilance relative aux cancers professionnels :

L'AFU est engagée depuis plusieurs années en faveur d'une meilleure identification des cancers de la vessie d'origine professionnelle. Les travaux qu'elle a menés en collaboration avec la Société Française de Médecine du Travail ont donné lieu à la publication de recommandations de bonne pratique, en avril 2012 : *Surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés à des agents cancérogènes chimiques : application aux cancérogènes pour la vessie*.

Surveillance médico-professionnelle des travailleurs exposés à des agents cancérogènes chimiques : application aux cancérogènes pour la vessie

Extrait de la synthèse

Quels outils peut-on proposer pour faciliter le recueil d'informations, sur les expositions passées et actuelles, à des cancérogènes pour la vessie et contribuer ainsi à une meilleure traçabilité des expositions ?

Outre les outils réglementairement prévus par le Code du travail, et relevant de la responsabilité de l'employeur (comme le document unique et la fiche de prévention des expositions), il convient, pour le médecin du travail, d'apporter une attention particulière aux informations concernant les expositions actuelles et passées aux cancérogènes. Celles-ci devront être mentionnées dans le dossier médical en santé au travail (notamment nature des expositions ou travaux réalisés, date de début de l'exposition, durée d'exposition, données métrologiques et biométrologiques le cas échéant) (accord d'experts).

Pour les salariés ayant été exposés à des cancérogènes et qui cessent leur activité au sein de l'entreprise ou partent en retraite, il est fortement recommandé de prévoir une visite médicale au cours de laquelle le médecin du travail donne ou renouvelle l'information sur les caractéristiques de cette exposition et les risques pour la santé associés, d'éventuelles expositions conjointes (notamment le tabac) ainsi que sur le suivi post-professionnel à proposer (accord d'experts).

Il est fortement recommandé qu'à l'issue de cette visite médicale spécifique (dite « de fin de carrière » pour les salariés partant en retraite), le médecin du travail remette au salarié un relevé d'exposition et une synthèse des éléments de surveillance médicale contenus dans le dossier médical en santé au travail, dans la perspective de la poursuite d'une surveillance post-exposition, ou d'une surveillance post-professionnelle par le médecin traitant.

Source : http://www.chu-rouen.fr/sfmt/autres/Fiche_de_synthese_recos_cancers_vessie.pdf

Liste des professions exposées à des risques très élevés et élevés de cancer de la vessie professionnel

Les travailleurs exposés à un **risque très élevé** sont ceux :

- de l'industrie du caoutchouc, en général ceux ayant travaillé avant 1989 et en particulier ceux ayant travaillé avant 1970 (exposés au 4-aminobihényle) et, a fortiori, avant 1950 (exposés à la ß-naphtylamine et ses sels) ;
- des manufactures de colorants, en général ceux ayant travaillé avant 1989 et en particulier ceux ayant travaillé avant 1990 (exposés à l'ortho-toluidine) et, a fortiori, avant 1980 (exposés à la benzidine).

Les travailleurs exposés à un **risque élevé** sont ceux :

- de l'industrie textile en teinture, en particulier ceux ayant travaillé avant 1970 ;
- de l'industrie du cuir et du tannage, en particulier ceux ayant travaillé avant 1990 ;
- de l'industrie des matières plastiques exposé à la 4,4'-méthylène-bis (chloroaniline), en particulier ceux ayant travaillé avant 1950 ;
- de l'industrie de production de pesticides à base de 4-chloro-ortho-toluidine, dont la fabrication a été interdite à partir 1986 ;
- de l'industrie de production d'aluminium utilisant le procédé de Söderberg, abandonné à partir de 1989.

Les travailleurs exposés à un **risque modéré** sont ceux :

- de l'industrie textile en tissage, essentiellement ceux ayant travaillé avant 2003 ;
- les coiffeurs et assimilés, essentiellement ceux ayant travaillé avant 1980 ;
- les peintres, essentiellement ceux ayant travaillé avant 1970 ou avant 1980 pour les peintures anti-corrosion ;
- du nettoyage à sec ;
- de l'industrie des matières plastiques en général ;
- de l'imprimerie, essentiellement ceux ayant travaillé avant 1970 ;
- de l'industrie de l'invutique ;
- des fonderies de fer et/ou d'acier ;
- de travaux d'étanchéité des toitures ;
- de l'industrie d'usinage des métaux exposés aux huiles de coupe ;
- exposés aux suies de combustion du charbon (ramoneurs), en particulier ceux ayant travaillé avant 1970 ;
- exposés aux fumées de gaz d'échappement de moteurs diesel ;
- exposés aux pesticides à base d'arsenic (viticulteurs), essentiellement ceux ayant travaillé avant 2001.

Les facteurs de prévention

L'arrêt du tabac : le moyen de prévention le plus efficace et le mieux démontré

Le principal levier de la prévention du cancer de la vessie dans la population française consiste en la lutte contre le tabagisme.

L'Assurance Maladie prend en charge, sur prescription médicale, les traitements par substituts nicotiniques (patch, gomme, pastille, inhalateur...) à hauteur de 50 € par année civile et par bénéficiaire.

Le coût d'un sevrage tabagique, estimé entre 1.500 € et 3.000 €, reste donc largement à la charge du patient[35] : cela étant si l'on rapporte le prix du sevrage au prix du paquet de cigarette moyen (7,20 euros), pour une personne fumant un paquet par jour, l'investissement est amorti entre 208 et 416 jours , entre 0,5 et 1,4 an ! Un argument qui peut contribuer à la motivation des patients. Là encore, la mise en œuvre d'une stratégie globale qui intègre facteurs physiques et psychologiques est importante, et tous ces éléments peuvent être intégrés à la discussion avec le patient. Au-delà du rapport médical, le rapport humain est capital, même si celui-ci n'est pas scientifiquement validé !

Amélioration du sevrage tabagique

Le rapport final du plan cancer 2009 – 2013 de Jean-Yves Grall, souligne l'échec des mesures prises pour lutter contre le tabagisme, qui n'a pas reculé, et qui a même progressé chez certaines populations (les femmes, les chômeurs). Il insiste sur la nécessité de renforcer la lutte afin de réduire les inégalités. Dans ses contributions pour le prochain plan cancer, l'AFU propose de mieux structurer la collaboration entre les urologues et les unités d'addictologie pour la prise en charge des patients fumeurs porteurs d'une tumeur de la vessie. Parmi les initiatives de la société savante, les informations sur ces services d'addictologie pourront être rappelées sur le site Urofrance, source d'information urologique validée, accessible au grand public : www.urofrance.org.

3. Cancer du rein et facteurs de risque

Avec **11 573** nouveaux cas en France en 2012, le cancer du rein représente 3% des nouveaux cas de cancers. Deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme, il est la **7ème cause de décès par cancer.**

Les reins ont pour fonction principale de filtrer le sel et l'eau en excès, les déchets produits par l'organisme ainsi que les produits chimiques (médicaments, par exemple). Chaque rein est constitué du parenchyme rénal, fait des glomérules qui assurent la filtration du sang et la formation de l'urine, et d'une voie excrétrice qui conduit l'urine jusqu'à la vessie. La tumeur rénale la plus fréquente est celle du parenchyme rénal, appelée encore carcinome à cellules rénales. Ce cancer représente 85 % des tumeurs rénales. Au contact des substances filtrées dans le sang et rejetées dans les urines, le parenchyme rénal partage des facteurs de risque avec le cancer de la vessie, dont le tabac.

Les facteurs de risque du carcinome à cellules rénales

Certains facteurs de risque ont été identifiés : ils sont classés en fonction de leur degré de validation.

Selon le Centre International de Recherche (CIRC), il existe deux facteurs de risque avérés de cancer du rein (groupe 1 de classement des agents selon le degré d'indication de cancérogénicité du CIRC[28]) : l'exposition aux radiations ionisantes (volume 100D des monographies du CIRC) :

- L'excès de risque de cancer du rein a été démontré chez les survivants d'accidents nucléaires et chez les patients (CIRC, 2012).
- Le tabagisme (volume 100 E des monographies du CIRC[29]). Un homme fumeur a un risque de cancer du rein augmenté de 50 % par rapport à un non fumeur ; pour une femme fumeuse, le risque de cancer du rein est augmenté de 20 % par rapport à une non fumeuse. Ce risque augmente avec la durée et le nombre de cigarettes fumées (plus on fume longtemps et plus on fume de cigarettes par jour, plus le risque est élevé)[30]. Le fait d'arrêter de fumer permettrait d'éviter l'augmentation du risque à partir d'une durée d'arrêt de 10 ans[31]. En 2006, 21 % des décès par cancer du rein étaient dus au tabagisme.

[28] http://www.cancer-environnement.fr/213-Classification-du-CIRC.ce.aspx
[29] Review of Human Carcinogens, 2012
http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?sesslan=1&codlan=1&codcol=72&codcch=100
[30] *Renal cell carcinoma in relation to cigarette smoking: meta-analysis of 24 studies*, International Journal of Cancer Int J Cancer, mars 2005 10;114(1):101-8. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15523697
[31] Ibid.

Les expositions chimiques :

L'exposition professionnelle au trichloroéthylène :

L'exposition au trichloroéthylène est suspectée depuis de nombreuses années d'être un facteur de risque de cancer du rein[3233]. Le trichloroéthylène est un solvant chloré utilisé principalement pour le dégraissage et le nettoyage des métaux. Il est aussi utilisé dans l'industrie du caoutchouc, des produits d'entretien, des peintures et vernis… Il a même été utilisé comme anesthésiant sous le nom de Trilène dans la première moitié du XXème siècle.

Le trichloroéthylène est un cancérogène avéré pour l'homme (groupe 1 du CIRC) pour le cancer du rein. Des risques de cancer du foie et de lymphome non-Hodgkinien sont suspectés d'être associés à une exposition au trichloroéthylène, mais les données scientifiques sont actuellement insuffisantes pour conclure. L'inhalation est la principale voie d'exposition au trichloroéthylène. Pour la population générale, c'est l'air des espaces clos qui constitue la première source d'exposition (émissions intérieures et transfert de la pollution extérieure).

Des études épidémiologiques récentes en milieu professionnel tendent à confirmer de manière convergente l'augmentation du risque de cancer du rein avec l'augmentation de l'exposition au trichloroéthylène. Cette tendance à l'augmentation du risque a été confirmée dans une méta-analyse récente[34].

Les autres substances chimiques incriminées

D'autres substances présentes en milieu professionnel sont suspectées d'être des facteurs de risque de cancer du rein : le cadmium, l'arsenic (cancérogènes avérés pour d'autres localisations de cancer), les procédés d'imprimerie (groupe 2B), les dérivés pétroliers, les fluides de coupes (utilisés dans l'usinage avec des outils coupants ou abrasifs), autres huiles pétrolières, oxygénés, solvants, l'amiante, fumée de soudage, etc.
Des données complémentaires sont cependant nécessaires pour conclure à une association entre une exposition à ces substances et le risque de cancer du rein.

Quelques études suggèrent un excès de risque de cancers du rein dans le secteur de l'imprimerie, mais les résultats sont souvent non significatifs statistiquement. En effet, si les procédés d'imprimerie sont classés cancérogènes possibles (groupe 2B) par le CIRC (1996, volume 65), les preuves en faveur d'une association avec le risque de cancer du rein ne sont pas suffisantes : les procédés d'imprimerie sont classés cancérogènes possibles (groupe 2B) par le CIRC (1996, volume 65).

[32] *Risk of cancer among workers exposed to trichloroethylene : analysis of three Nordic cohort studies*, Journal of National Cancer Institute, mai 2013.
[33] *Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: a meta-analysis*, Occupational and environment medicine, 2012 69:858–867
[34] *Occupational trichloroethylene exposure and kidney cancer risk: a meta-analysis*, Occupational and environmental medicine, 2012;69:858–867.

De fait, aujourd'hui, en France, il n'existe à ce jour pas de tableau de maladies professionnelles en lien avec le cancer du rein. Cependant, pour diminuer l'exposition aux substances mutagènes, l'Institut National publie une liste des substances carcinogènes dans son ouvrage *Hygiène et sécurité au travail*[35] (2005) ainsi qu'un livret sur la prévention des expositions par le remplacement des substances toxiques quand cela est possible : *Agir aujourd'hui pour éviter les cancers professionnels de demain*[36] (2012).

Les facteurs de risque biologiques

L'obésité :

L'obésité ou le surpoids sont des facteurs de risque reconnus de cancer du rein : en 2009, le World Cancer Research Fund et l'American Institute for Cancer Research estimaient à 24 % la part des cancers du rein attribuable à l'obésité[37]. Selon un article publié dans le Lancet en 2008, une augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) de 5 kg/m² augmenterait le risque de cancer du rein de 24% chez les hommes et de 34% chez les femmes[38]. En cause, les perturbations hormonales (insuline, œstrogènes, facteurs de croissance) qui pourraient être à l'origine de l'augmentation du risque. Le surpoids ou l'obésité seraient responsables de 13 % des décès par cancer du rein (Hill, 2009).

L'hypertension artérielle :

Si le cancer du rein peut être une cause d'hypertension artérielle, une tension artérielle trop haute, mal équilibrée, est aussi un facteur de risque de ce cancer.

L'hypertension artérielle multiplierait par 2,5 le risque de cancer du rein.

Traiter l'hypertension artérielle (HTA) est un facteur protecteur, puisqu'il permet d'annuler ce risque, comme l'a montré une étude publiée en 2008[39] : dans cette étude (de laquelle est extrait le tableau ci-dessous), aucune augmentation du risque de cancer du rein n'a été observée chez les patients sous traitement anti HTA, lorsque la tension était bien équilibrée. Ce qui montre l'importance du suivi afin de trouver le traitement adapté à chacun pour atteindre l'équilibre.

[35] http://www.inrs.fr/accueil/produits/mediatheque/doc/publications.html?refINRS=PR%2026
[36] http://www.inrs.fr/accueil/produits/mediatheque/doc/publications.html?refINRS=ED%20992
[37] http://preventcancer.aicr.org/site/News2?page=NewsArticle&id=17333&news_iv_ctrl=0&abbr=pr_
[38] *Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. Arch Physiol Biochem*. 2008 Feb;114(1):71-83
[39] *Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European prospective investigation into cancer and nutrition*. Am J Epidemiol. 2008 Feb 15;167(4):438-46

TABLE 6. Relative risks and 95% confidence intervals of renal cell carcinoma across categories of systolic and diastolic blood pressure in relation to use of antihypertensive medication, the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition, 1992–2004*

	Antihypertensive medication use							
	No				Yes			
	Person-years (no.)	Cases (no.)	Relative risk†	95% confidence interval	Person-years (no.)	Cases (no.)	Relative risk†	95% confidence interval
Systolic blood pressure (mmHg)								
<140	984,375	88	1	Referent	76,442	18	1.61	0.95, 2.73
140–159	283,259	46	1.25	0.86, 1.82	83,562	20	1.48	0.89, 2.47
≥160	101,266	27	1.87	1.18, 2.95	62,037	26	2.45	1.53, 3.93
Diastolic blood pressure (mmHg)								
<90	1,102,094	115	1	Referent	109,386	29	1.50	0.97, 2.30
90–99	208,411	31	1.10	0.74, 1.66	74,279	13	1.02	0.56, 1.83
≥100	58,395	15	1.68	0.97, 2.92	38,376	22	3.17	1.96, 5.12

* Restricted to a subgroup of participants ($n = 254,935$) for whom information on antihypertensive medication use was available.

† Multivariable models were stratified by center and age and adjusted for sex, education, body mass index, duration of smoking, and smoking status.

Renehan AG, Roberts DL, Dive C. *Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. Arch Physiol Biochem*. 2008 Feb;114(1):71-83

Autres facteurs de risque de cancer du rein

Prédispositions génétiques : certains cancers du rein, beaucoup plus rares (moins de 2 % des cas), se développent du fait d'anomalies génétiques. Ils sont suspectés lorsque plusieurs personnes de la même famille sont atteintes de cancer du rein, ou lorsque la tumeur survient avant l'âge de 40 ans. L'anomalie la plus fréquente est la maladie de Von Hippel Lindau, qui touche le gène VHL, lié au contrôle de la vascularisation des tumeurs.

L'insuffisance rénale : les personnes dialysées qui présentent une atrophie des reins (qui ne fonctionnent plus) sont plus exposées à la survenue d'un cancer du rein. Il faut donc veiller à les suivre en conséquence.

Les facteurs protecteurs

La prévention du cancer du rein passe par l'identification des facteurs de risque, leur éviction quand cela est possible. Par exemple :

- Contrôle de l'hypertension artérielle
- Contrôle du poids

4. Facteurs de risque des tumeurs des voies excrétrices supérieures

Les voies excrétrices supérieures (VES) font partie du haut appareil urinaire reliant les reins à la vessie : ce sont les uretères, et les cavités pyélo-calicielles.

Avec 2 cas pour 100 000 habitants[40], ces tumeurs des voies excrétrices supérieures sont rares. Elles sont associées, dans 15 % des cas environ à des tumeurs de la vessie concomitantes ou décalées dans le temps[41]. Elles touchent surtout l'homme âgé de plus de 60 ans.

Les tumeurs des VES sont multifocales dans 30 % des cas et bilatérales (elles touchent les deux uretères) dans moins de 2 %.

Au stade de la progression, elles s'étendent :

- vers la vessie ;
- en profondeur dans la paroi urothéliale ;
- vers le réseau lymphatique (une extension précoce et fréquente qui dépend du grade, c'est-à-dire de l'agressivité de la tumeur) ;
- à distance, avec l'apparition de métastases (dans 50 à 60 % des cas), surtout lorsqu'il s'agit de tumeurs de haut grade.

Les facteurs de risque

- Le tabac : comme pour la vessie ou les reins, le tabac est le principal facteur de risque, et celui qui est le plus facilement évitable.
- Amines aromatiques (utilisées dans les industries du textile, de la teinturerie, du caoutchouc, ou du charbon, l'industrie chimique ou pétrochimique) on retrouve quelques facteurs de risque identiques à ceux du cancer du rein précédemment évoqués.
- La néphropathie endémique des Balkans, une maladie inflammatoire entraînant une modification des tissus (fibrose) en lien avec l'absorption ou la mise en contact de plantes contenant de l'acide aristolochique[42](lire l'encadré ci-dessous).
- La lithiase urinaire, lorsqu'elle crée une irritation chronique, peut favoriser le développement de tumeurs épidermoïdes.

[40] http://www.urofrance.org/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/tumeur-des-voies-excretrices-superieures-sur-polykystose-renale.html
[41] http://www.dematice.org/ressources/DCEM2/urologie/D2_uro_012/co/document.pdf
[42] *European guidelines on upper tract urothelium carcinomas : 2013 update*, European Eurology (2013) 1059 - 1071

Néphropathie endémique des Balkans et acide aristolochique :

Cette maladie est liée à l'absorption de l'acide aristolochique contenu dans certaines plantes de la famille des aristoloches, que l'on retrouve dans certaines préparations phytothérapiques (interdites en Europe, aux Etats-Unis et au Canada).
L'acide aristolochique contient un principe au puissant pouvoir mutagène (à l'origine d'une mutation au niveau du codon 139 du gène p53) ; une mutation extrêmement rare chez les personnes non exposées à l'acide aristolochique.

Pourquoi néphropathie endémique des **Balkans** ?

On l'appelle ainsi du fait de la présence endémique de ces deux plantes dans la région des Balkans et de leur utilisation par les agriculteurs. Mais on la retrouve aussi en Extrême-Orient, notamment en Chine où les plantes de cette famille ont leur place dans la pharmacopée des herboristeries. Certaines études ont d'ailleurs montré un risque accru de tumeur des voies excrétrices supérieures chez les herboristes chinois[43].

En France, les préparations contenant de l'acide aristolochique sont interdites :

- l'aristolochia fangchi a été interdite dès 1998 ;
- l'aristolochia clematitis a fait l'objet d'une interdiction en 2001 - sauf médicament homéopathique.

Cependant, l'acquisition sur Internet de compléments alimentaires phytothérapiques / homéopathiques à visée amincissante peut exposer à des plantes recelant de l'acide aristolochique, les ingrédients n'étant pas toujours mentionnés, ni toujours bien identifiés.

La prudence est donc de mise, et d'une manière générale, on gardera en tête que :

- Toute supplémentation n'est pas anodine et…
- En aucun cas, la recherche de compléments alimentaires sur Internet, n'est conseillée, sauf avis médical.

Pour en savoir plus sur les tumeurs des voies excrétrices supérieures : mise à jour des recommandations européennes *European guidelines on upper tract urothelium carcinomas : 2013 update*, European Eurology (2013) 1059 - 1071

[43] *Increased Risks of Upper Tract Urothelial Carcinoma in Male and Female Chinese Herbalists*, Journal of the Formosan Medical Association 2011;110(3):161–168

Tumeurs des organes génitaux externes (OGE)

Les tumeurs du testicule et du pénis (organes génitaux externes) sont des tumeurs rares.

Les plus fréquentes sont les tumeurs du testicule ; elles ont représenté 2 317 nouveaux cas en 2012. **Ce sont aussi les plus connues – du fait, notamment de la maladie très médiatisée du coureur Lance Armstrong. Si elles ne sont pas communes, les tumeurs du testicule touchent essentiellement l'homme jeune (de 15 à 35 ans), affectant la qualité de vie voire la fertilité. L'information autour de la détection de la maladie et de la prévention des facteurs de risque ou du suivi des jeunes hommes les plus exposés est donc essentielle.**

L'incidence des tumeurs de la verge est évaluée à 1/100 000. Il n'existe cependant pas d'épidémiologie fiable de ces cancers, qui touchent plutôt l'homme âgé.

Pour l'ensemble de ces cancers qui concernent une petite part de la population, l'étude des facteurs de risque est scientifiquement limitée par le nombre restreint de patients : en effet niveau de preuve et recommandations dépendent du nombre de cas observés de la possibilité d'organiser de grandes études randomisées (lire l'encadré sur le niveau de preuve). En l'absence de larges cohortes de patients, les observations et les analyses tiennent plutôt de l'avis d'expert, pour des raisons quasi statistiques.

Le cancer du testicule :

Les testicules sont deux glandes de forme ovoïde, situées à la racine des cuisses et contenues dans les bourses (ou scrotum) à l'extérieur du corps. Ils sont ainsi maintenus à une température inférieure à celle du reste du corps (33 à 34°C), qui convient à la production des spermatozoïdes.

Les testicules ont deux fonctions :

- la production des spermatozoïdes ;
- la production d'hormones (essentiellement de testostérone), cette fonction endocrinienne étant déjà active in utero.

Chez l'embryon, le testicule apparaît à la 4ème semaine d'aménorrhée, dans la cavité abdominale, au contact du rein. Entre le 3ème mois de la grossesse et le terme, sous l'influence des hormones, les testicules descendent, guidés par le gouvernail du testicule puis sortent de l'abdomen par le canal inguinal : le processus s'achève au cours du 9ème mois, lorsque les testicules se placent dans les bourses.

Facteurs de risque :

Les anomalies de la descente des testicules

Les anomalies de la descente des testicules constituent le seul facteur de risque de cancer clairement identifié. Les cancers du testicule liés à anomalies de représentent 5 à 10 % du nombre total de ce cancer[44]. Elles multiplient par 4 le risque de cancer par rapport à l'ensemble de la population masculine si le testicule a été abaissé, par 50 à 100 s'il ne l'a pas été. D'où l'importance du diagnostic précoce des anomalies.

[44] *Age at Surgery for Undescended Testis and Risk of Testicular Cancer*, New England Journal of Medicine, 2007 ; 356, 1835-41

Il existe deux types d'anomalies :

- **La cryptorchidie** : le testicule n'a pas achevé sa migration et se trouve dans l'abdomen, au niveau inguinal ou bien au-dessus du scrotum. La cryptorchidie représente la grande majorité des anomalies recensées.

- **L'ectopie testiculaire** : le testicule ne se situe pas sur le chemin normal de la descente : sa position est anormale : au-dessus du pénis, au niveau du périnée, en avant des bourses ou encore au niveau de la cuisse fémorale. Cette anomalie est moins fréquente.

Les anomalies peuvent concerner un seul testicule (80 % des cas, avec une fréquence plus importante à gauche), ou bien les deux : dans le dernier cas, il faut aussi penser à rechercher des malformations associées qui évoqueraient un syndrome dont l'anomalie testiculaire ne serait qu'un élément (notamment, syndromes d'Opitz, de Klinefelter, Prune Belly, Prader-Willi, Noonan, ou de Kallman).

La migration des testicules, in utero, n'étant achevée qu'au cours du 9ème mois de grossesse, les anomalies les plus fréquentes sont liées à la prématurité du bébé : 33 % des prématurés présentent une anomalie de la migration des testicules, contre 2 % pour les nouveau-nés à terme.

La piste environnementale et l'étude des perturbateurs endocriniens

L'augmentation régulière du nombre de cancers du testicule dans les pays industrialisés et l'observation de variations géographiques suggèrent une origine environnementale du cancer du testicule. Les études ont identifié des pistes explorées par la recherche. Cependant, étant donné le nombre de cas recensés, il demeure difficile pour des raisons méthodologiques, d'obtenir des résultats avec un niveau de preuve satisfaisant.

Les pistes actuellement explorées sont :

- Le lien entre les cancers du testicule et la cryptorchidie et l'exposition aux pesticides constitue des voies de recherche actuellement privilégiées dans l'étude de cette maladie. (lire l'encadré *Malformations génitales et perturbateurs endocriniens*).

- L'exposition à des polluants (pesticides, perturbateurs endocriniens, produits de l'industrie lourde et de transformation) durant la vie in utero ou durant l'enfance[45].

[45] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18184914

Malformations génitales et perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens (PE) sont des substances qui altèrent le fonctionnement endocrinien et induisent des effets nocifs sur la santé.

L'exposition aux perturbateurs endocriniens peut être d'origine :

- environnementale : polluants organiques persistants, polychloro-biphényles, pesticides ;
- alimentaire : naturelle (phyto-œstrogènes de germe de blé, soja, bière/houblon, etc.), ou artificielle (bisphénols, phtalates, des résidus de pesticides, de détergents) ;
- médicamenteuse : exposition au distilbène jusqu'à son retrait du marché, ou encore traces de résidus de médicaments trouvées en aval des stations d'épuration ;
- cosmétique : parabènes, phtalates, etc.

Les perturbateurs endocriniens ont différents modes d'action :

- **Mimétique**, en imitant l'action d'une hormone naturelle (comme une fausse clé dans les « serrures biologiques » qui existent dans les organes et cellules) ;
- **Blocage de l'action d'une hormone naturelle** (en saturant les récepteurs, par exemple) ;
- **En interférence avec les hormones ou les récepteurs de l'organisme**.

Les perturbations peuvent intervenir, même à de faibles doses. Elles sont, par ailleurs, d'autant plus graves qu'elles se produisent tôt (fœtus, embryon, jeune enfant, car des effets irréversibles peuvent être induits, y compris des malformations génitales).
Dans le développement du fœtus masculin, ce sont les perturbateurs « œstrogen like » qui perturbent le développement in utero.
L'exposition croissante aux perturbateurs endocriniens est une piste d'explication de l'augmentation de la prévalence des malformations urogénitales du petit garçon.

Les facteurs de prévention avérés

La prise en charge, dans l'enfance, de cette anomalie de descente des testicules permet de réduire le risque ultérieur de cancérisation (même s'il demeure un sur-risque par rapport à la population générale : x4). Il est donc important de s'assurer de la descente des testicules avant l'âge de 2 ans sachant que la migration peut s'achever durant la 1ère année après la naissance. Si après un an, les testicules ne sont pas tous les deux dans les bourses, il est nécessaire d'intervenir.

L'examen clinique comporte:

- la recherche d'un testicule caché (cryptorchide),
- la recherche d'une éventuelle hernie inguinale,
- la vérification des autres organes génitaux.

En cas d'anomalie, l'interrogatoire permet au médecin de se renseigner sur les antécédents de l'enfant et de la famille.

La cryptorchidie dépistée durant la petite enfance ou bien de manière fortuite, à l'adolescence ou à l'âge adulte doit conduire à une surveillance des testicules. Il n'existe pas de recommandations scientifiques à proprement parler, pour les raisons épidémiologiques et méthodologiques évoquées ci-dessus ; l'information du patient, la discussion de celui-ci avec son médecin traitant, voire avec l'urologue, s'il y a lieu, est capitale.

Elle permet l'identification de la maladie le plus tôt possible, l'optimisation de la prise en charge et contribue à l'optimisation de la préservation de la fertilité.

Connaître son corps, dialoguer avec son médecin

D'une manière générale, même si le cancer des testicules n'est pas une tumeur fréquente, il est conseillé aux jeunes d'apprendre à connaître leur corps et à palper leurs testicules.

La technique est simple, et décrite dans la littérature anglo-saxonne[46]: palpation effectuée au calme, idéalement après un bain ou une douche chaude. Chaque testicule est examiné successivement. Le scrotum (les bourses) est tenu dans la paume de la main ; la palpation s'effectue entre le pouce et les autres doigts libres. On palpe les canaux -épididyme et déférent, puis le testicule lui-même à la recherche d'une masse ou d'une nette augmentation de volume global, avec un changement de consistance.

Les recommandations anglaises et américaines sont de la réaliser mensuellement, ce qui semble peu applicable en pratique quotidienne.

Par contre il semble raisonnable de la recommander et de l'enseigner aux patients, plus particulièrement à ceux présentant un risque de développer un cancer du testicule : hommes ayant été traités d'un cancer testiculaire ou opérés d'une cryptorchidie, ou hommes hypofertiles ou stériles porteurs d'une atrophie testiculaire. Son rythme optimal, acceptable et réaliste est à définir (entre 2 et 4 fois par an)[47].

[46] Notamment : *Urological cancers : do early detection strategies exist ?* BJU Int., 2000 ; 86 : 996-1000

[47] http://www.urofrance.org/science-et-recherche/base-bibliographique/article/html/tumeurs-des-organes-genitaux-externes-autopalpation-scrotale.html

Poster d'une campagne de l'hôpital de Manchester

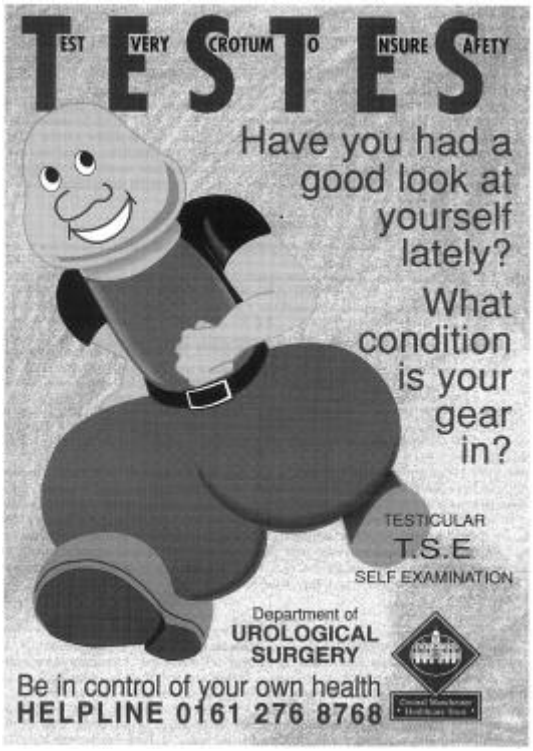

Tableau figurant les niveaux de preuve et le grade des recommandations en fonction

Niveau	Type de preuves
1	Essai contrôlé randomisé avec résultats indiscutables (méthodologie), de grande puissance (risques alpha et béta faibles), ou méta-analyse.
2	Essai contrôlé randomisé de faible puissance (alpha et béta élevés), ou non randomisé bien conduit.
3	Essai prospectif non contrôlé (patient versus groupe témoin) bien mené (par exemple : suivi de cohorte).
4	Etude cas témoin : essai contrôlé avec biais, ou essai comparatif avec série historique.
5	Etude rétrospective, cas cliniques (séries de malades), toute étude fortement biaisée.

Grade	Recommandations basées…
A	Revue systématique d'études contrôlées randomisées
B	Au moins une étude randomisée de bonne qualité
C	III-1 Essais prospectifs contrôlés, de qualité, non randomisés III-2 Etudes de cohorte ou cas-témoin de méthodologie satisfaisante provenant de plus d'un centre III-3 Etudes de patients consécutifs avec ou sans intervention. Egalement des résultats spectaculaires d'études non contrôlées (type pénicilline en 1940) IV-1 Etudes descriptives rétrospectives comprenant cas cliniques, séries de cas et études transversales IV-2 Recommandations publiées d'experts reconnus, organisations savantes IV-3 Consensus de groupes de travail non reconnus formellement par des institutions reconnues N/A Non applicable — Il n'est pas possible d'attribuer un niveau de preuve

Les tumeurs du pénis

Les tumeurs du pénis (ou de la verge) sont rares (1/100 000 hommes)[48]. De ce fait, il existe peu d'études les concernant et les niveaux de preuve des recommandations les concernant sont faibles. Elles concernent essentiellement le sujet âgé.

Les facteurs de risque :

Le facteur de risque principal est le manque d'hygiène locale (lié à un phimosis ou à un défaut de toilette, notamment chez l'homme âgé dépendant), les phénomènes de macération favorisant l'inflammation voire l'infection.

Les infections chroniques (balanopostite, lichen scléro-atrophique) ont aussi été identifiés.

Les habitudes sexuelles à partenaires multiples et les antécédents de condylomes (sorte de verrues génitales) sont associés à une augmentation de 3 à 5 fois du risque de cancer du pénis.

L'infection par papillomavirus (HPV) a été identifiée dans 70 à 100 % des néoplasies intraépithéliales (tumeurs débutantes du revêtement externe de l'organe) et 40 à 50 % des tumeurs infiltrantes. Mais il n'existe pas de corrélation entre l'HPV et le risque évolutif de la tumeur.

[48] Recommandations en onco-urologie 2010 : tumeurs malignes du pénis, Progrès en urologie 2010, suppl. 4, S279-S289.

Les facteurs protecteurs :

- L'hygiène à tous les âges de la vie : apprendre dès l'enfance au petit garçon à réaliser une complète, incluant un décalottage systématique, est une mesure d'éducation à la santé et de prévention de bon sens.
- L'interrogatoire voire l'examen par le médecin traitant, notamment pour la personne âgée.
- L'attention à réaliser une toilette complète, chez l'homme âgé dépendant, avec délicatesse, car ces gestes intimes peuvent mettre en cause la pudeur – tant du soigné que du soignant.
- La circoncision, lorsqu'elle est réalisée durant la période périnatale ou avant la puberté, diminue de 3 à 5 fois le risque de cancer du pénis[49]. Réalisée à l'âge adulte, elle ne semble pas avoir d'effet protecteur.

[49] Penile carcinoma : a challenge for the developing world, Lancet Oncolgy, 2004 ; 5 :240-7.

5. Quelle prévention pour le cancer de la prostate ?

Même si l'on a observé une baisse de son incidence en 2012, avec 53 465 nouveaux cas contre 71 000 en 2011, le cancer de la prostate est le cancer masculin le plus fréquent et la 3ème cause de décès par cancer chez les hommes.

L'identification de facteurs de risque, mais surtout de facteurs protecteurs contre son initiation, sa promotion et sa progression - est donc un enjeu majeur de la recherche et de la lutte contre ce cancer.

Les facteurs de risque avérés :

- L'âge : plus on vieillit, plus il y a des risques que des cellules anormales se développent dans la prostate – ce qui ne signifie pas cependant qu'une maladie agressive se révèle. Cependant, il arrive qu'un homme jeune (50 ans) développe un cancer de la prostate. A cet âge, un cancer de la prostate qui n'est pas traité entraîne le décès du patient.
- Le facteur ethnique : les hommes originaires d'Afrique sub-saharienne ou des Antilles ont un risque accru de cancer de la prostate.
- Les antécédents familiaux.

Les facteurs de risque suspectés :

- L'exposition au chlordécone (un pesticide utilisé dans la culture des bananes et classé « cancérogène possible » par le CIRC) est associée à un risque augmenté de cancer de la prostate.
- Une alimentation riche en graisses et pauvre en fruits et légumes, ainsi qu'une supplémentation inadaptée (lire ci-après le *Zoom sur la revue 2013 des facteurs alimentaires*).
- Le rôle des perturbateurs endocriniens est étudié mais aucune donnée probante n'a, à ce jour, été publiée sur le sujet.

Les facteurs protecteurs :

L'exercice physique : selon une étude publiée en 2013 pratiquer 9 heures de sport par semaine réduit de 53 % le risque de développer un cancer de la prostate.

D'autres travaux tendent à montrer que la pratique d'au moins 3 heures de sport par semaine pourrait ralentir la promotion et la progression du cancer ; cependant les données ne sont pas statistiquement probantes[50].

La prévention chimique : des essais ont étudié les bénéfices éventuels de la prescription d'inhibiteurs de la 5 alpha réductase – des médicaments prescrits dans le cadre de l'hypertrophie bénigne de la prostate, qui ont une action hormonale sur le volume de la glande – dans la prévention de la survenue des cancers de la prostate. Si une baisse de l'incidence a été observée, une augmentation de la fréquence de cancers de haut grade a en revanche été enregistrée[51]. Le rapport bénéfice/risque est donc défavorable.

L'alimentation : lycopène, grenade, curcuma, graisses végétales… beaucoup de pistes relatives à la prévention alimentaire du cancer de la prostate ont été suivies. Peu sont, à ce jour, statistiquement concluantes. La présentation ci-dessous des dernières analyses de la littérature scientifique permet de faire le point, en détails… mais si l'on devait résumer en quelques mots les recommandations de bon sens à faire au patient : ce qui est bon pour le cœur (méditerranéen, riche en fruits et légumes) est bon pour la prostate !

Zoom sur la revue 2013 des facteurs alimentaires[52]

Le régime classique des pays industrialisés occidentaux comporte des caractéristiques qui contribuent à agir sur des paramètres qui favorisent la promotion de tous les cancers, y compris le cancer de la prostate :

- Niveau de calories élevé.
- Beaucoup de graisses saturées.
- Riche en protéines animales.
- Pauvre en fruits frais et en céréales complètes, essentiels pour garantir des apports suffisants en vitamines et minéraux.
- Beaucoup de sucres raffinés : ces sucres contribuent à provoquer hyper-insulinémie et obésité, qui participent à l'activation de processus inflammatoires[53]. L'excès d'insuline pourrait donc jouer un rôle dans la promotion des cancers (développement de la tumeur). La réduction des sucres raffinés, dit « rapides », pourrait agir comme un facteur protecteur. La mise en œuvre d'un régime pauvre en sucres « rapides » chez les patients souffrant d'un cancer de la prostate est l'une des pistes alimentaires explorées, même si elle n'est pas validée à ce jour.

[50] Journal of Clinical Oncology, 2011

[51] *Effect of Dutasteride on the Risk of Prostate Cancer*, New england Journal of Medicine, 362;13, avril 2010
The Influence of Finasteride on the Development of Prostate Cancer, New england Journal of Medicine,349;3, juillet 2007

[52] Source : *The Relationship Between Nutrition and Prostate Cancer: Is More Always Better?*, European urology 6 3 (2 0 1 3) 8 1 0 – 8 2 0

[53] (IGF)-1 axis (see companion review [7]).

En complément de ce constat général, de nombreuses études ont tenté d'évaluer l'efficacité de certains aliments ou compléments alimentaires dans le cadre de la prévention de l'initiation, de la promotion et de la progression du cancer de la prostate.

Les compléments alimentaires :

Ils sont à consommer avec discernement, toujours en discussion avec son médecin et n'offrent pas vraiment de solution miracle.

- La vitamine C : si des études menées in vitro et in vivo ont montré qu'elle pouvait ralentir la progression des tumeurs, les études randomisées contrôlées n'ont montré aucune action favorable sur le cancer de la prostate. De surcroît, consommée à fortes doses, cet antioxydant pourrait avoir une action pro-oxydante contre-productive.

- Le carotène : 2 grandes études[54] ont exploré l'efficacité du carotène et du rétinol (forme principale sous laquelle la vitamine A est présente dans l'organisme) : elles ont montré une corrélation entre la supplémentation et un risque accru de cancer de la prostate. La supplémentation serait donc plutôt un facteur de risque.

- La vitamine E : une étude menée sur la supplémentation en sélénium et vitamine E a montré un risque statistiquement significativement accru de cancer de la prostate chez les hommes supplémentés en vitamine E.

- Le lycopène : plusieurs études se sont intéressées au rôle protecteur contre le cancer de la prostate de ce puissant antioxydant. Certaines ont montré une réduction de l'incidence des tumeurs quand d'autres ont seulement souligné une diminution du PSA . A la lumière des études scientifiques menées à ce jour, le rôle protecteur du lycopène n'est donc pas totalement probant.

- Les extraits de grenade : plusieurs études cliniques prospectives ont montré une corrélation entre la supplémentation en extrait de grenade ou la consommation de jus de grenade et l'allongement du temps de doublement du PSA chez les patients avec un cancer de la prostate. Or, plus le temps de doublement du PSA est long, moins le cancer de la prostate est agressif. Il s'agirait donc d'un facteur protecteur contre la promotion et la progression du cancer.

- Les epigallocatéchine gallate (EGCG) : ces substances sont abondantes dans le thé vert. Si les études semblent montrer une diminution de l'incidence du cancer de la prostate chez les hommes prenant des EGCG, et un ralentissement de la progression du cancer, ces substances ne semblent pas avoir d'effet sur l'évolution des tumeurs avancées.

- Les polyphénols : une autre supplémentation riche en polyphénols associant l'extrait de grenade, à des extraits de thé vert, brocoli, curcuma, a fait l'objet de l'étude Pomi-T®[55] qui a été présentée au congrès 2013 de l'American Society of Clinical Oncology (ASCO) : la supplémentation chez les patients présentant un cancer de la prostate a été associée à un ralentissement de la progression du PSA (signant la progression de la tumeur).

[54] Menées par le National Institutes of Health et l'American Association of Retired Persons (NIH-AARP) Diet and Health study

[55] http://www.pomi-t.com/asco-pomi-t-study-abstract/

Du jus de grenade au curcuma, quels aliments choisir pour prévenir le cancer de la prostate ?

L'effet protecteur de la consommation d'un certain nombre d'aliments a été étudié.

- Les poissons gras (comme le saumon, la truite ou le thon) : si les études ne montrent pas de réduction du risque de cancer de la prostate, certaines analyses soulignent une réduction possible de la mortalité spécifique par cancer de la prostate.

- Les légumes crucifères : brocoli, choux de Bruxelles, chou, chou-fleur, ces légumes sont riches en fibres, en vitamine E et C, en acide folique et contiennent des isothiocyanates. Ceux-ci sont connus pour réduire la croissance des cellules cancéreuses par inhibition des récepteurs aux androgènes. Plusieurs études ont relaté une relation inverse entre la consommation de ces aliments et le risque de cancer de la prostate. Il s'agirait donc d'aliments protecteurs.

- L'ail : l'ail comme les poireaux, la ciboulette ou l'échalote contient des dérivés du soufre connus pour stimuler le système immunitaire, inhiber la croissance des cellules cancéreuses, moduler certains gènes à l'origine de la réponse aux androgènes. Les études, peu nombreuses, étudiant leur action sur le cancer de la prostate ont montré un effet protecteur.

- Le curcuma : il ralentit la croissance des cellules cancéreuses chez les souris, mais à ce jour, aucune étude n'a été publiée sur son éventuelle action protectrice contre le cancer de la prostate.

- Le café : certaines études ont montré une relation inverse entre la consommation de café et l'incidence du cancer de la prostate.

- Les graisses végétales : une étude du Journal of American Medical Association (JAMA) publiée en 2013 a montré que l'augmentation de la consommation de graisses végétales chez les hommes présentant un cancer de la prostate jouait un rôle favorable dans l'évolution de celui-ci. Selon cette étude, remplacer 10 % de ses apports caloriques quotidiens en graisses animales et glucides par des graisses végétales permet déjà de réduire de 29 % les risques de propagation du cancer et de 26 % celui de décès, toutes causes confondues.

En conclusion : agir avec mesure et bon sens !

L'analyse de la littérature scientifique a montré que l'adoption d'un régime méditerranéen (riche en légumes antioxydants, sucres lents, viandes maigres) ou d'un régime asiatique, riches en soja et thé vert diminuait l'incidence du cancer de la prostate par rapport au régime classique des pays industrialisés occidentaux, riche en graisses saturées, sucres raffinés, viandes, et pauvre en légumes. Il est donc conseillé, d'une manière générale :

- De consommer des légumes et des fruits.
- De préférer les vrais fruits aux jus, car les fruits contiennent des fibres qui ralentissement l'assimilation des sucres rapides.
- De consommer moins de graisses et de préférer les graisses végétales aux graisses animales.
- D'intégrer au régime des céréales complètes.
- D'adopter un régime varié, et mesuré.

Lorsque l'on suit ces conseils élémentaires, l'usage des compléments alimentaires n'est pas nécessaire. Il n'est pas conseillé aux hommes de s'auto-supplémenter à l'aveugle pour prévenir le cancer de la prostate, sans en discuter avec leur médecin.