

cancer devraient inclure une évaluation approfondie du risque encouru par chaque patient, ainsi que des recommandations de changements de mode de vie. De tels programmes seraient l'une des voies les plus efficaces de réduction de la mortalité liée au cancer.

Où trouver des produits chimiopréventifs? Des études de composés extraits de plantes, initiées par Lee Wattenberg, de l'Université du Minnesota, ont identifié de nombreuses substances qui protégeraient contre le cancer : vitamines A (et ses analogues), C et E, composés dépourvus de valeur nutritionnelle, comme les indoles, les isothiocyanates, les dithiolthiones ou les organosulfures.

Les dithiolthiones, par exemple, ont été isolés dans les légumes crucifères, tels le brocoli, le chou-fleur ou le chou. Un dithiolthione synthétique, l'Oltipraz, inhibe le développement de tumeurs des poumons, du côlon, des glandes mammaires et de la vessie chez des animaux de laboratoire. Comme plusieurs autres composés bénéfiques, l'Oltipraz empêche la cancérogenèse de plusieurs manières. Par exemple, il active les enzymes du foie qui neutralisent les cancérogènes du sang. On peut relier cet effet à l'action naturelle des dithiolthiones dans les légumes : ils acti-

veraient des enzymes qui produisent des pesticides naturels, lesquels repoussent ou tuent les insectes.

Le sulforaphane, un isothiocyanate, activerait aussi des enzymes de détoxification dans le foie. Isolé dans les brocolis, le sulforaphane est l'un des composés responsables du goût piquant des légumes crucifères crus. Chez les rats, il bloque la formation de tumeurs mammaires produites chimiquement. L'addition de soja à l'alimentation des rongeurs réduit aussi le risque de tumeur mammaire. Le genistein, un composant du soja, préviendrait le cancer par plusieurs mécanismes, notamment en bloquant la formation de vaisseaux sanguins (indispensable pour la croissance et le développement des tumeurs).

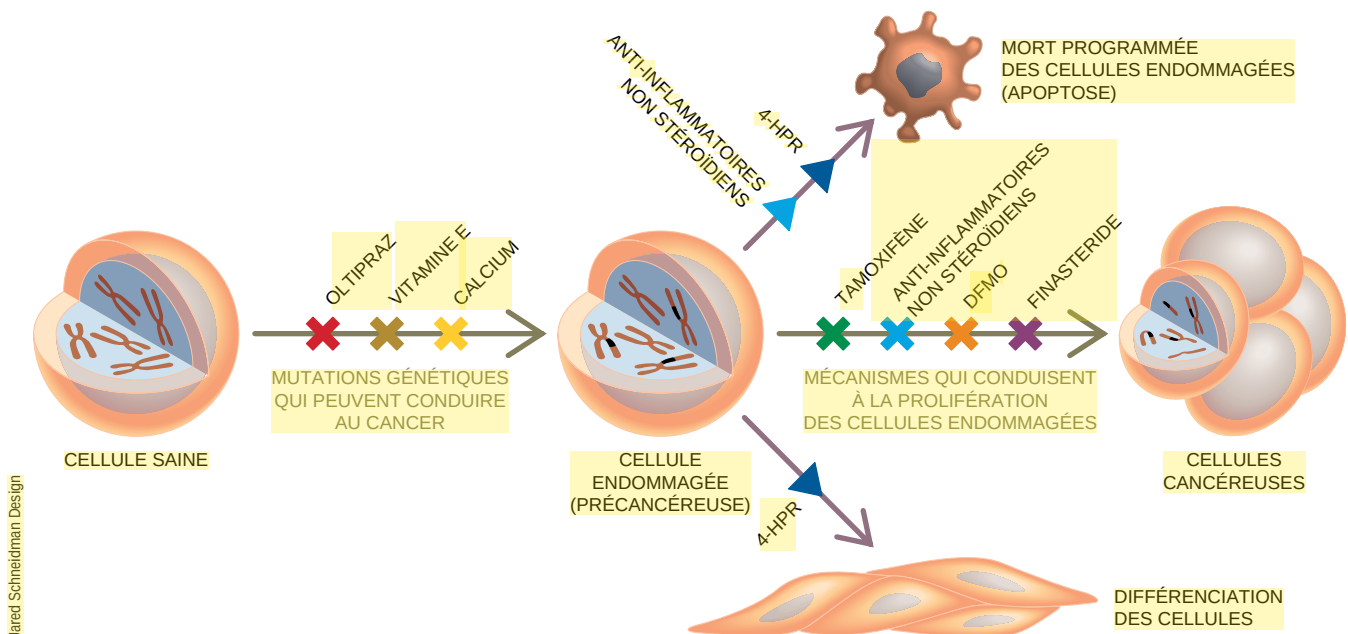
Des extraits de thé ont aussi des effets chimiopréventifs chez les animaux. Leur principal constituant chimiopréventif serait le gallate d'épigallocatechine, un antioxydant qui entre pour 50 pour cent dans la matière sèche du thé vert. Le thé noir aurait des effets semblables.

Vérifier les soupçons

Lorsque l'effet préventif de molécules comme celles que nous venons de mentionner est soupçonné, les chi-

mistes doivent évaluer systématiquement, et avec précautions, l'ensemble des résultats des expériences de laboratoire et des études épidémiologiques, afin de déterminer lesquels de ces composés seraient les plus utiles en médecine. L'étape d'évaluation clinique est déjà engagée pour quelques produits. Certains de ces essais ont des résultats surprenants.

Depuis 1985, le bêta-carotène, par exemple, fait l'objet de deux essais de chimioprévention importants et de longue durée : une étude de prévention du cancer du poumon par la vitamine E et le bêta-carotène, conduite en Finlande, et un test de l'efficacité du bêta-carotène et de la vitamine A (nommée aussi rétinol). Dans ces études, des doses quotidiennes de bêta-carotène, et de vitamine E ou de vitamine A ont été prescrites pendant plusieurs années à des dizaines de milliers de personnes ayant des risques élevés de cancer pulmonaire. Des données épidémiologiques préalables avaient fait penser que la consommation de bêta-carotène réduirait le risque de cancer du poumon. Pourtant, l'incidence de cancer du poumon chez les fumeurs prenant du bêta-carotène a légèrement augmenté dans les deux essais. On s'explique encore mal ce résultat, mais on suppose que d'autres



LA PROGRESSION VERS LE CANCER peut être bloquée par deux stratégies. Des compléments chimiopréventifs («X» colorés) stoppent la cancérogenèse avant ou après que les mutations génétiques n'aient engagé la cellule vers l'état précancéreux. D'autres

composés (triangles colorés) détournent cette évolution vers une forme bénigne, telle que la mort ou la différenciation des cellules précancéreuses (qui redirige les cellules vers leur état normal non cancéreux).

substances que le bêta-carotène sont responsables des effets protecteurs des légumes et des fruits. Une autre étude de longue durée, menée par 22 000 médecins américains, n'a apporté aucune preuve de l'effet nocif ou bénéfique de la prise de bêta-carotène.

L'étude finlandaise a réservé d'autres surprises. Notamment, on a observé que, parmi les hommes qui recevaient de la vitamine E (seule ou avec le bêta-carotène), l'incidence du cancer de la prostate a diminué de 34 pour cent, et celle des cancers du côlon et du rectum de 16 pour cent par rapport à un groupe témoin non traité, tandis que le pourcentage de cancers

du poumon n'a pas varié. Cette observation dénote-t-elle un effet réel? Le protocole de l'étude ne permet pas de le savoir, et il faudra d'autres études pour savoir si la décroissance des cancers de la prostate, du côlon et du rectum provient d'un effet bénéfique de la vitamine E ou d'un hasard statistique. Les résultats des deux études sur le bêta-carotène illustrent l'importance des essais cliniques pour les études de chimioprévention.

On a surtout cherché des composés chimiopréventifs parmi les vitamines et les substances alimentaires, mais des médicaments anticancéreux pourraient également être utilisables pour atteindre

ce but. Ainsi le tamoxifène, antiœstrogène très efficace pour le traitement du cancer du sein (il a été synthétisé en 1966 dans le cadre de la recherche de nouveaux contraceptifs) empêcherait le développement du cancer en bloquant les récepteurs d'œstrogènes qui, lorsqu'ils sont occupés, stimulent la prolifération cellulaire.

Des médicaments à double usage

Une étude en cours, qui durera dix ans, cherche l'efficacité préventive du tamoxifène contre le cancer du sein, chez des milliers de femmes, en bonne santé mais à haut risque. Dans des études précédentes, chez des patientes déjà atteintes d'un cancer du sein, le tamoxifène a réduit d'environ 40 pour cent la fréquence d'apparition de tumeurs dans le sein intact. Cette observation avait justifié la poursuite des investigations sur le pouvoir préventif du tamoxifène, mais ce composé a des effets secondaires, dont les plus graves sont l'augmentation des risques du cancer de l'utérus et la formation de caillots dans le sang. Ces risques sont-ils acceptables? Peut-être pas pour des femmes en bonne santé, mais les tests des effets préventifs du tamoxifène aideront les biochimistes à synthétiser une deuxième génération d'antiœstrogènes, plus efficaces et avec moins d'effets secondaires.

Les rétinoïdes, dérivés de la vitamine A, sont aussi testés : ils ralentissent ou préviennent le développement de nombreux cancers épithéliaux, en particulier à la tête et au cou. Ils favoriseraient apparemment la maturation des cellules et leur spécialisation, ce qui limite les divisions cellulaires. Depuis une dizaine d'années, on étudie l'effet chimiopréventif d'un rétinoïde synthétique, l'isotrétinoïne. En partie à cause de sa toxicité, ces essais ont été limités à des patients à haut risque : des grands fumeurs ou des alcooliques ayant ou ayant eu une tumeur à la tête ou au cou (ils risquent d'en avoir une autre). Pour ces personnes, les éventuels bienfaits de la chimioprévention l'emportent largement sur les inconvénients connus.

Dans les dix prochaines années, de nombreux tests d'éventuels agents chimiopréventifs approfondiront notre connaissance des mécanismes

Essais cliniques de chimioprévention

On teste l'effet protecteur de médicaments, de vitamines et de compléments minéraux. Certains protocoles chimiopréventifs sont prometteurs, mais les tests ont révélé la nocivité insoupçonnée de certains composés ou n'ont pas démontré leur efficacité réelle.

Prévention du cancer du poumon par la vitamine E et le bêta-carotène

Des doses quotidiennes de vitamine E ou de bêta-carotène, ou les deux à la fois, prises par voie orale, réduisent-elles le pourcentage de cancers du poumon ou d'autres cancers, chez des hommes fumeurs?

Essai sur : 29 133 hommes fumeurs pendant cinq à huit ans (commencé en 1985)

Observations :

- ▲ 18 pour cent d'augmentation des cancers du poumon dans le groupe traité au bêta-carotène
- ▼ 34 pour cent de diminution des cancers de la prostate pour le groupe prenant de la vitamine E
- Légère diminution, mais statistiquement non significative, du cancer du côlon et du rectum dans le groupe traité à la vitamine E

Test de l'efficacité de l'isotrétinoïne

Des doses quotidiennes d'isotrétinoïne (un dérivé de la vitamine A), prises par voie orale, réduisent-elles l'incidence d'une deuxième tumeur chez des personnes à risque, déjà traitées pour un cancer de la tête ou du cou?

Essai sur : 100 personnes à risques non cancéreuses pendant un an (commencé en 1983)

Observations : ▼ 83 pour cent de diminution des deuxièmes tumeurs

Test sur la population du Linxian (Chine)

Des doses journalières de quatre associations différentes de vitamines et de sels minéraux, prises par voie orale, réduisent-elles l'incidence de cancers de l'œsophage et de l'estomac chez les personnes à risque en Chine?

Essai sur : 29 584 personnes pendant six ans (commencé en 1985)

Observations : ▼ 21 pour cent de morts en moins par cancer de l'estomac chez les personnes prenant du bêta-carotène, de la vitamine E et du sélénium ; des études de suivi sont en cours

Essai de prévention du cancer du sein

Des doses de tamoxifène prises quotidiennement par voie orale réduisent-elles le taux de cancer du sein chez les femmes à risque ou de plus de 35 ans?

Essai sur : 16 000 femmes pendant cinq ans (commencé en 1992)

Observations : ● l'étude est en cours ; pas encore de résultats disponibles