

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

**O**n 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

et des avantages pratiques de la chimioprévention. On administre un composé synthétique, le difluorométhylornithine, à des groupes de 40 à 120 personnes, afin de déterminer son effet protecteur contre plusieurs types de cancers, dont ceux du sein, du col de l'utérus, du cerveau, de la prostate, de la vessie, du côlon et de la peau. Le composé limite l'activité d'une enzyme (la décarboxylase de l'ornithine) essentielle pour la multiplication cellulaire. Comme les composés anti-inflammatoires non stéroïdiens, tels l'aspirine et l'ibuprofène, inhibent également cette enzyme, on en teste l'effet contre le cancer du côlon. Ces anti-inflammatoires ont des effets protecteurs variés, mais leur utilisation prolongée provoque des troubles gastro-intestinaux, tels que des saignements ou des ulcères.

La meilleure façon de connaître le pouvoir préventif d'une molécule contre une maladie consiste à étudier le développement de la maladie chez des individus à haut risque ou dans la population entière. On administre le composé pendant de nombreuses années, puis on poursuit la surveillance plusieurs années après la fin de l'administration. Aujourd'hui, on examine ainsi les capacités préventives, contre le cancer de la prostate, du finastéride, déjà utilisé pour traiter une légère hypertrophie de la prostate. Le finastéride inhibe dans cet organe la conversion de la testostérone en un androgène plus puissant, lequel favoriserait le cancer. Le finastéride ou un placebo sera donné quotidiennement à 18 000 hommes adultes pendant sept ans, et les examens de

contrôle dureront plus de dix ans après l'arrêt du traitement.

En utilisant des biomarqueurs, on obtiendrait plus vite les résultats de ce type d'essais. Les biomarqueurs sont des modifications physiologiques qui se produisent au cours de la cancérogenèse. Si un traitement préventif réduit la fréquence de ces modifications dans une population, il réduit sans doute la fréquence de cancers. Les tests en cours d'agents chimiopréventifs contre le cancer du côlon détermineront l'efficacité du calcium, des anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'autres composés, par la fréquence des polypes intestinaux, un précurseur bénin du cancer du côlon. D'autres biomarqueurs sont en cours d'étude : mutations génétiques spécifiques, modification quantitative ou qualitative de certaines protéines dans le sérum et dans l'urine, pathologies de tissus, telles des lésions précancéreuses.

Des biomarqueurs aideraient aussi les médecins à évaluer les risques individuels de cancer. Nombre d'entre eux, telle la concentration en graisses dans le sang, sont utilisés par les cardiologues. Les futurs programmes de chimioprévention devraient les utiliser.

Informés des risques spécifiques de leurs patients, les médecins adapteraient à chacun des stratégies chimiopréventives qui entraveraient la cancérogenèse bien avant qu'elle n'évolue en une maladie invasive. Cette approche gagnera en efficacité avec l'identification de nouveaux agents chimiopréventifs prometteurs et avec les résultats des essais cliniques chez l'homme. À l'avenir, la chimioprévention sera un élément essentiel dans la lutte contre le cancer.

En direct, sans mot de passe, sans contrat, sans formation, vous qui recherchez des renseignements en :

## THERMODYNAMIQUE CHIMIQUE

- ☐ Tables thermodynamiques,
- ☐ Propriétés thermochimiques,
- ☐ Constantes d'équilibre,
- ☐ Pressions de vapeur,
- ☐ Propriétés des alliages,
- ☐ Diagrammes de phases,
- ☐ etc.

**Allez droit au but : consultez**



## 36 17 THERMODATA

**Une des banques de données les plus puissantes du marché, dans le domaine de la thermodynamique chimique minérale.**

THERMODATA est en possession de nombreux renseignements, mis à jour en continu, qui sont nécessaires à la qualité de vos travaux : 45 000 références d'articles scientifiques sur la thermodynamique de 13 000 systèmes chimiques et les propriétés de plus de 4 000 substances et de leurs réactions en fonction de la température.

Développée depuis maintenant 20 ans, en collaboration avec le ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche, le Centre national de la recherche scientifique et l'Institut national polytechnique de Grenoble, cette banque de données factuelles et bibliographiques, en permanente évolution et d'une qualité reconnue par les spécialistes, est aujourd'hui accessible à tous sans aucune formalité, par Minitel.

Kiosque d'informations professionnelles (5,57Ftc/mn)

**THERMODATA**

B.P. 66

38402 SAINT-MARTIN-D'HÈRES CEDEX

Tél : 04 76 42 76 90

Fax : 04 76 63 15 37

Peter GREENWALD dirige le département de prévention de l'Institut américain du cancer.

S.G. NAYFIELD, J.E. KARP, L.G. FORD, A. DORR et B.S. KRAMER, *Potential Role of Tamoxifen in Prevention of Breast Cancer*, in *Journal of the National Cancer Institute*, vol. 83, n° 20, pp. 1450-1459, 16 octobre 1991.

C.W. BOONE, G.J. KELLOFF et V.E. STEELE, *Natural History of Intraepithelial Neoplasia in Humans with Implications for Cancer Chemopreventive Strategy*, in *Cancer Research*, vol. 52, n° 7, pp. 1651-1659, 1<sup>er</sup> avril 1992.

K. EL-BAYOUMY, *Evaluation of Chemopreventive Agents against Breast Cancer and Proposed Strategies for Future Clinical Intervention Trials*, in *Carcinogenesis*, vol. 15, n° 11, pp. 2395-2420, novembre 1994.

G.J. KELLOFF et al., *Approaches to the Development and Marketing Approval of Drugs That Prevent Cancer*, in *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*, vol. 4, n° 1, pp. 1-10, janvier 1995.

P. GREENWALD, G. KELLOFF, C. BURCH-WHITMAN et B.S. KRAMER, *Chemoprevention*, in *CA Cancer Journal for Clinicians*, vol. 45, n° 1, pp. 31-49, janvier 1995.