



Un lien entre tabac et cancérisation

1^{ère} spé SVT

Édition 1 - 2019 - Karine Crusot - Benoît Thiebaut

Intentions

Cette séance s'intègre dans le thème "altération du génome et cancérisation" et traite de l'effet de la fumée du tabac dans le risque de développement des cancers broncho-pulmonaires. Grâce à l'exploitation de données issues d'études épidémiologiques et expérimentales, l'élève comprend progressivement comment le lien de causalité entre exposition au tabac et augmentation du risque de développer un cancer broncho-pulmonaire a été établi.

Corrélations

Niveaux
de preuve

Débats

1. Introduction

Cette séance permet de discuter de l'établissement d'un lien de causalité, d'évoquer l'échelle des preuves et de donner un aperçu modeste sur la construction progressive de la science (passage d'une hypothèse, à un ensemble d'études épidémiologiques et expérimentales pour aboutir à un consensus scientifique communiqué par les organismes de santé publique comme l'OMS).

La séance s'organise de la façon suivante :

- Introduction sur le lien entre santé et tabac
- Travail sur l'établissement d'un lien de causalité à partir de données épidémiologiques et expérimentales
- La synthèse des données effectuée par le CIRC (Centre International de Recherche sur le Cancer organisme de l'OMS)

La ressource propose une démarche qui est à intégrer dans une progression et qui doit donc être adaptée.

2. L'étape introductive

La séance peut être introduite par la présentation d'une affiche ou d'une vidéo d'une campagne anti-tabac (cf. document 1A).

On peut ainsi discuter de l'objectif des campagnes de prévention du tabagisme.

→ On s'intéresse donc à la question du lien entre tabac et santé.

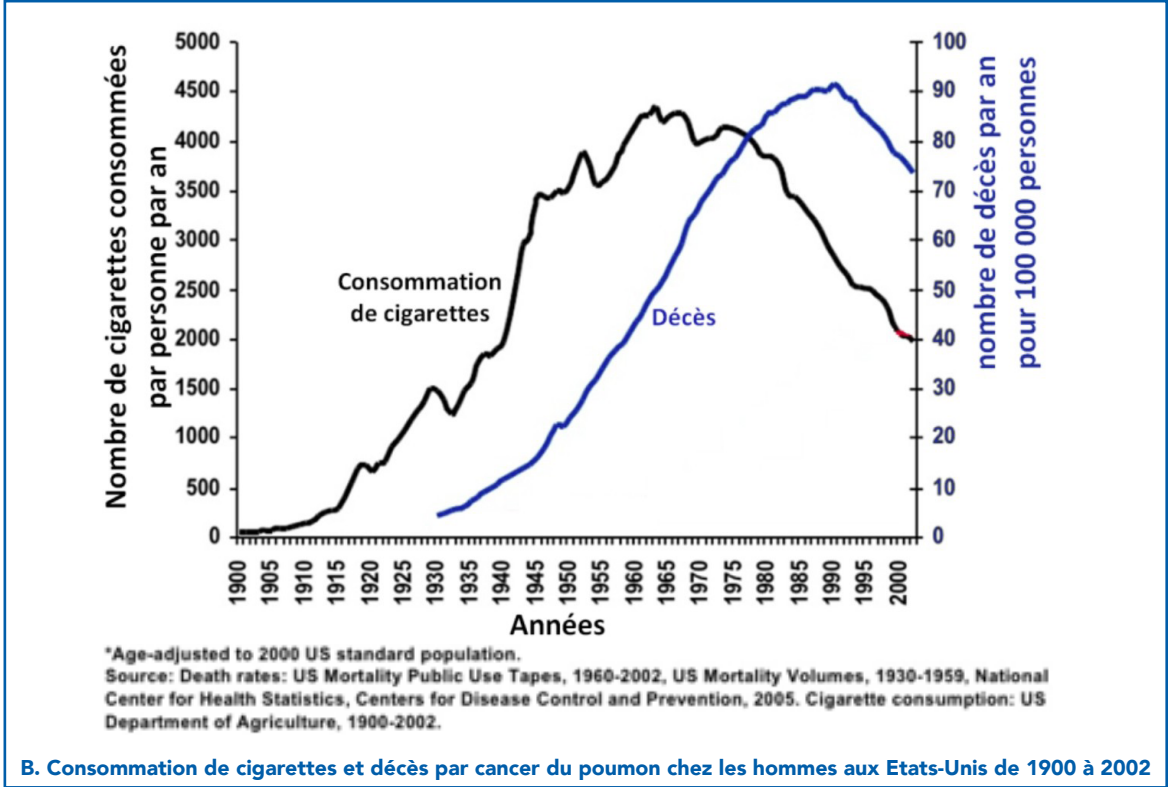
3. L'apport des études épidémiologiques et expérimentales

- *L'utilisation de données brutes*

On présente un document que l'on peut trouver quand on s'intéresse au lien entre santé et tabac (cf. document 1B). On demande aux élèves de tirer une information de ce document. On observe en général que plusieurs d'entre-eux proposent un lien de causalité entre consommation de cigarettes et nombre de décès lié au cancer du poumon.



A. L'affiche du mois sans tabac



B. Consommation de cigarettes et décès par cancer du poumon chez les hommes aux Etats-Unis de 1900 à 2002



Source : Courrier International
<https://www.courrierinternational.com/grand-format/statistiques-les-correlations-de-labsurde>

C. Nombre de chevaux abattus dans les élevages Allemands et nombre d'employés publique, en milliers

Exemple de consigne élève : Qu'indique ce graphique ? quelle information peut on en tirer de ce document ?

→ Réponse probable : le tabac cause le cancer.

Le document 1C est distribué avec la même consigne.

Même si on constate une évolution parallèle des deux courbes, il paraît peu probable qu'il y ait une relation de causalité entre le nombre de chevaux abattus et le nombre de fonctionnaires.

De même, on ne peut donc pas dire que l'augmentation de la consommation de cigarettes cause l'augmentation du risque de décès par cancer pulmonaire à partir de ce graphique uniquement. Autrement dit, on ne peut pas établir de lien de causalité entre risque de développer un cancer et consommation de cigarettes.

On peut simplement suggérer l'idée, émettre une hypothèse.

Pour avancer sur le lien de causalité entre exposition au tabac et cancer, d'autres données sont nécessaires.

- *Des données complémentaires*

Les études épidémiologiques visent entre autre à analyser les facteurs qui influencent la survenue de maladies.

Les documents 2A, 2B et 2C apportent des informations issues de différentes études épidémiologiques qui étudient le lien entre l'exposition au tabac et la survenue du cancer du poumon.

Consigne possible : Extraire des informations de chaque document pour argumenter en faveur d'un lien entre exposition au tabac et cancer du poumon en classant les types d'études selon le niveau de preuve croissant qu'elles apportent.

- *Proposition d'un mécanisme : pistes d'exploitation du document 3*

L'exploitation du document 3 nécessite de guider les élèves pour qu'ils puissent comprendre le mécanisme présenté.

En fonction du temps disponible, on peut soit poser une question ouverte sur l'explication d'un mécanisme d'induction du cancer du poumon par la fumée du tabac, soit un questionnement sous forme de QCM avec un schéma à compléter (cf. document 4).

- *Proposition d'un mécanisme : correction de l'activité*

L'argumentation d'un lien de causalité est ici basée sur un faisceau de critères issus de l'exploitation des études épidémiologiques et de l'exploitation des études expérimentales (cf. figure 1). Un certain nombre de critères sont étudiés dans cette séance, mais pas tous (cf. figure 2).

Le statisticien britannique Bradford Hill a été conduit au début des 1950 à établir un certain nombre de critères de causalité pour établir un lien entre le tabac et le cancer du poumon. Ces arguments ont fait date et sont considérés comme généralement valides pour établir scientifiquement un lien de cause à effet. Votre rapporteur reprend ici la présentation qui en est faite par Bernard Jégou, Pierre Jouannet et Alfred Spira dans leur ouvrage La fertilité est-elle en danger ?.

Bradford Hill a établi 9 critères pouvant se combiner :

- La **force** de l'association entre l'exposition, son intensité et la maladie ;
- La **stabilité** de l'association, c'est-à-dire sa répétition dans le temps et l'espace ;
- La **spécificité** de l'association, jusqu'à l'exclusivité du lien exposition-maladie ;
- La **temporalité** de la liaison, c'est-à-dire que l'exposition doit précéder l'effet ;
- L'existence d'un **gradient biologique**, c'est-à-dire une relation dose effet ;
- La **plausibilité** de l'action en fonction des connaissances biologiques ou mécanistiques acquises ;
- La **cohérence** de l'association avec les connaissances générales déjà disponibles ;
- Les **résultats expérimentaux** qui sont de nature à établir définitivement la causalité ;
- L'**analogie**, enfin, par exemple entre des molécules de même famille.

Source : <http://www.senat.fr/rap/r10-765/r10-7657.html>

FIGURE 1

L'établissement d'un causalité selon Hill

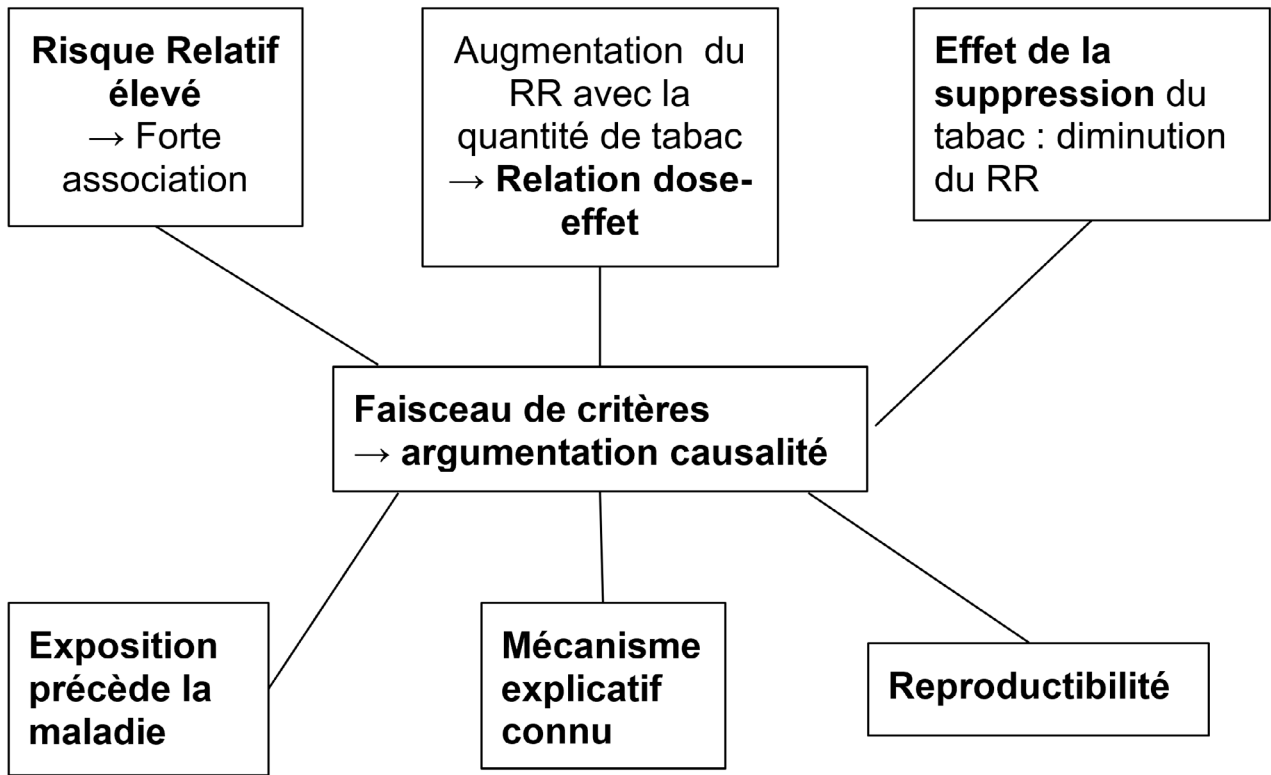


FIGURE 2

L'échelle des preuves

L'idée est de classer les études selon le niveau de preuve qu'elles apportent sur un lien de causalité. Etude cas témoin < étude prospective de cohorte < méta-analyse

La correction peut se faire sous forme d'un schéma construit progressivement au tableau et qui reprendrait les informations essentielles extraites des documents exploités (cf. figure 3).

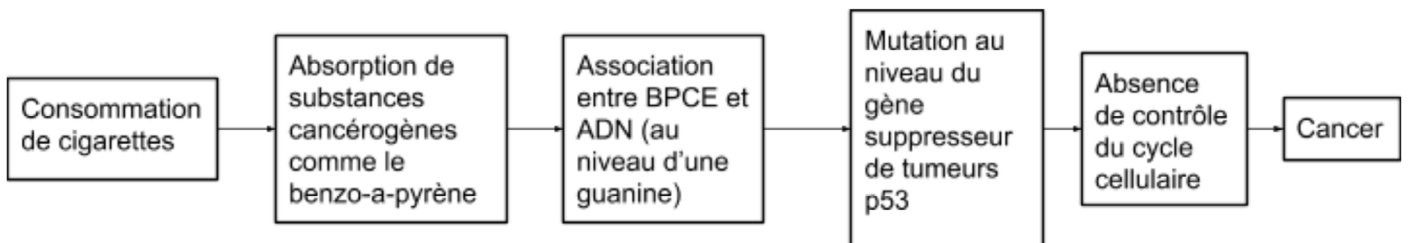


FIGURE 3

Correction de l'exercice proposé dans le document élève 3

Document 1: Le travail de Richard Doll et Austin Bradford Hill**BRITISH MEDICAL JOURNAL**

LONDON SATURDAY SEPTEMBER 30 1950

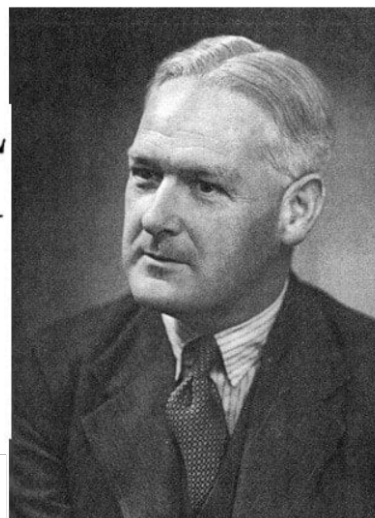
SMOKING AND CARCINOMA OF THE LUNG

PRELIMINARY REPORT

BY

RICHARD DOLL, M.D., M.R.C.P.*Member of the Statistical Research Unit of the Medical Research Council*

AND

A. BRADFORD HILL, Ph.D., D.Sc.*Professor of Medical Statistics, London School of Hygiene and Tropical Medicine; Honorary Director of the Statistical Research Unit of the Medical Research Council*

Au début de l'hiver 1947, les statisticiens du gouvernement britannique alertèrent le ministère de la Santé: le cancer du poumon avait été multiplié par 15 en deux décennies.

Austin Bradford Hill, éminent biostatisticien, fut chargé d'identifier les facteurs de risque du cancer du poumon. Hill recruta Richard Doll pour mener avec lui une **étude de type "cas-témoins"**. Les patients avec un cancer du poumon, les "cas", et les patients admis pour une autre maladie, les "témoins", furent sélectionnés dans vingt hôpitaux de Londres et sa périphérie pour être interrogés. L'enquête incluait des questions sur la proximité d'usines à gaz de la maison des patients, et la fréquence de leur consommation de poisson frit ou du jambon ainsi que leurs habitudes de consommation du tabac. Le 1er mai 1948, 156 enquêtes étaient rentrées. Une seule association statistique avec le cancer du poumon ressortait: la cigarette.

Dans ce type d'étude, le risque est vu à travers un rétroviseur, rétrospectivement et pouvaient engendrer des biais (un biais est une démarche ou un procédé qui engendre des erreurs dans les résultats d'une étude): par exemple, les enquêteurs ont pu être plus curieux auprès des victimes de cancer du poumon à propos de leur consommation de tabac qu'auprès des personnes du groupe témoin.

L'hiver 1951, Hill, inspiré par des travaux d'autres chercheurs, eu l'idée de mettre au point une nouvelle démarche pour éliminer les biais: supposez qu'un grand nombre d'hommes puissent être suivis décennies après décennies. Le groupe comprendrait un mélange de fumeurs et de non fumeurs. Si fumer prédispose vraiment les gens au cancer du poumon, alors les fumeurs devraient se mettre à décéder de plus en plus souvent de ce cancer. En suivant l'évolution de cette pathologie humaine, les épidémiologistes pouvaient calculer précisément le risque relatif de cancer du poumon parmi les fumeurs par rapport aux non-fumeurs. Le 31 octobre 1951, Doll et Hill envoyèrent un questionnaire à environ 59 600 médecins. Les destinataires devaient répondre sur leur habitude de fumer et estimer les quantités consommées. 41 024 médecins répondirent. Doll et Hill créèrent une liste de référence de la cohorte (= le groupe) et la divisèrent entre fumeurs et non fumeurs. Les morts par cancer du poumon étaient répertoriés chez les fumeurs et les non-fumeurs. Ce type d'étude est une **étude prospective de cohorte**. Dans les 29 mois entre octobre 1951 et 1954, 789 décès furent rapportés dans la cohorte d'origine de Doll et Hill. 36 étaient attribués à un cancer du poumon. Les 36 cas s'étaient produits chez les fumeurs.

Modifié d'après L'empereur de toutes les maladies, une biographie du cancer de Siddhartha Mukherjee

Document 2: Risque relatif de décès associés au cancer du poumon observés chez les hommes dans une étude prospective de cohorte américaine appelée CSP II (1982-1988), selon la quantité de cigarettes fumées.

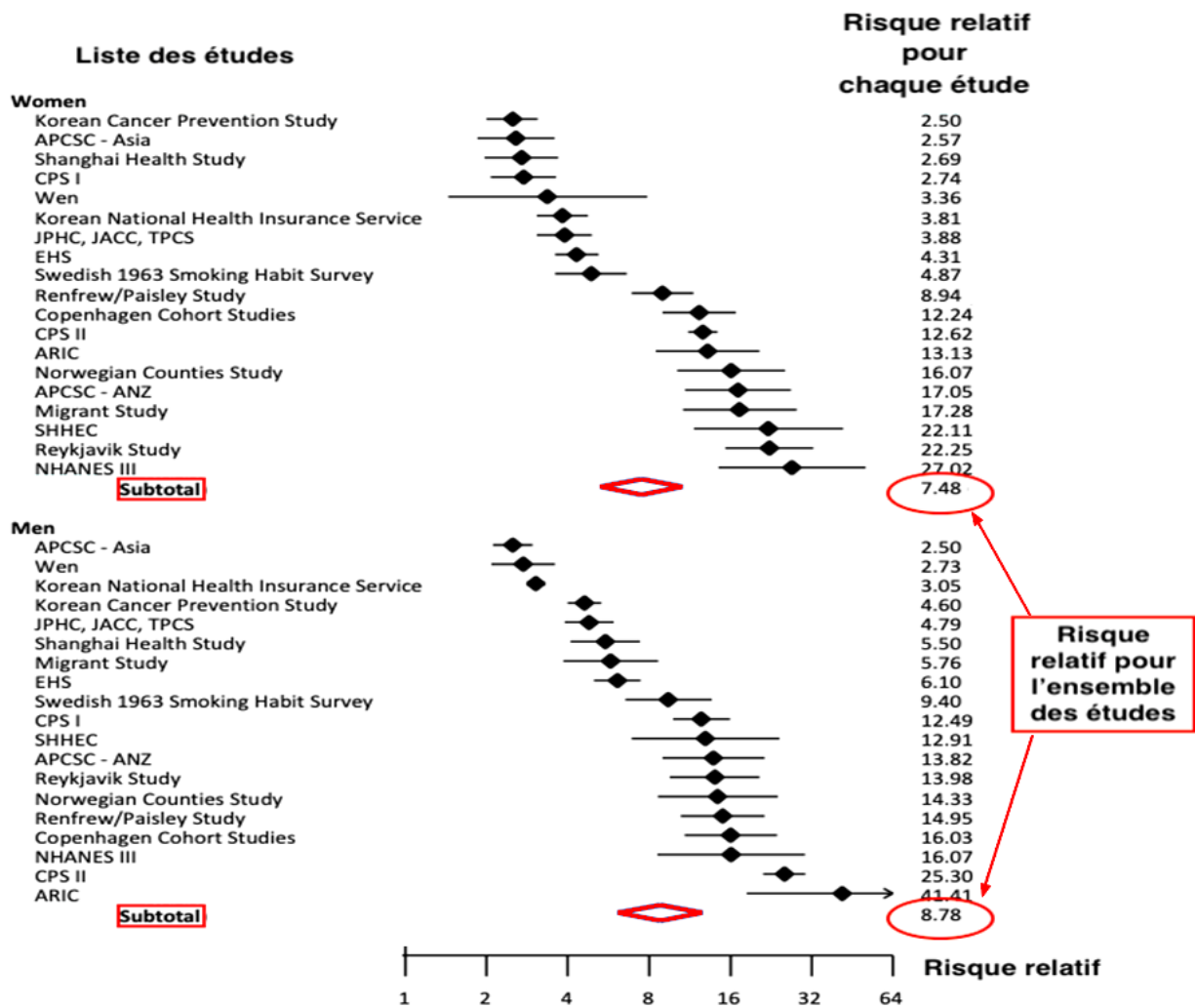
Statut de fumeur	Risque relatif	<p>En 1982, la cohorte CPS II a été créée et comporte 1,2 million d'hommes et de femmes aux Etats-Unis suivis dans cette étude pour la mortalité. Les plus de 480 000 non-fumeurs à vie de la CPS-II fournissent les estimations les plus stables du risque de cancer du poumon en l'absence de tabagisme actif. Les centres de contrôle et de prévention des maladies (CDC) utilisent beaucoup les données de la CPS-II pour estimer les décès imputables au tabagisme.</p> <p>Risque relatif (=RR)</p> <ul style="list-style-type: none"> - RR=1: l'exposition au facteur n'influence pas la fréquence de la maladie - RR>1: l'exposition au facteur augmente la fréquence de la maladie: le facteur est un facteur de risque - RR<1: l'exposition au facteur diminue la fréquence de la maladie: le facteur est un facteur protecteur <p>Un risque relatif de 3 doit être interprété de la façon suivante : les sujets exposés au facteur de risque ont une probabilité 3 fois plus élevée de développer la maladie que les non-exposés.</p>
Jamais fumé	1,0	
Ex-fumeur	9,4	
De 1 à 9 cig. par jour	12,2	
De 10 à 19 cig. par jour	14,6	
De 20 à 40 cig. par jour	22,8	
41 cig. ou plus par jour	45,7	

Source: <http://www.wsiat.on.ca/tracitdocuments/mlodocuments/discussions/fsmoking.pdf> et <http://cancerres.aacrjournals.org/content/63/19/6556.long>

Remarque : les chiffres varient d'une étude à l'autre notamment à cause de la population étudiée et de la durée de suivi mais d'autres facteurs interviennent.

Document 3: Le tabagisme en tant que facteur de risque de cancer du poumon chez les femmes et les hommes: une méta-analyse

Une méta-analyse est une analyse qui compile et synthétise les résultats de plusieurs études en recherche médicale.



Document 4: L'analyse des mutations du gène p53

Le gène p53 est muté dans 70% des cancers du poumon. Les mutations ne sont présentes que dans le tissu de la tumeur et absentes du tissu sain d'un même patient. .

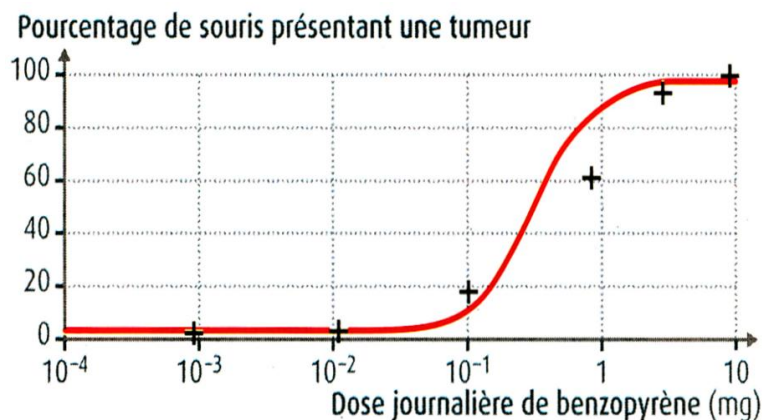
Dans tous les cancers, les mutations du gène p53 se retrouvent au niveau des codons 175, 248 et 273. Cependant, dans les cancers broncho-pulmonaires associés au tabagisme, on retrouve des mutations au niveau des codons 157 et 158, ce qui n'est pas le cas des autres cancers.

La fumée de tabac contient 7 000 substances chimiques, dont le benzo-a-pyrène.

Expérimentalement, on a constaté que le benzo-a-pyrène est transformé dans les cellules en BPDE, un composé très réactif qui peut s'associer avec la guanine de l'ADN. La guanine ainsi modifiée s'apparie non plus avec une cytosine mais avec une adénine.

<https://sciences-cancers.webnode.fr/cancers-/processus/>

Pourcentage de souris présentant une tumeur après 4 mois d'exposition à des doses croissantes de benzo-a-pyrène



Quelques données supplémentaires:

- (1) seul le cancer du poumon (et dans une mesure moindre les cancers ORL et les cancers de l'œsophage également associés au tabagisme) présentent un taux aussi élevé de mutations G:C → T:A
- (2) le taux de mutations G:C → T:A augmente avec la quantité de cigarettes fumées
- (3) les patients non fumeurs atteints de cancer bronchique ne présentent pas cette fréquence élevée de ces mutations
- (4) le traitement de cellules bronchiques humaines avec du benzo-a-pyrène induit l'apparition de guanines associées au BPDE au niveau du codon 157 (dans une région riche en guanine) du gène p53.

SVT 1S Belin

D'après http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/1594/2000_12_1387.pdf?sequence=6

QCM et schéma:

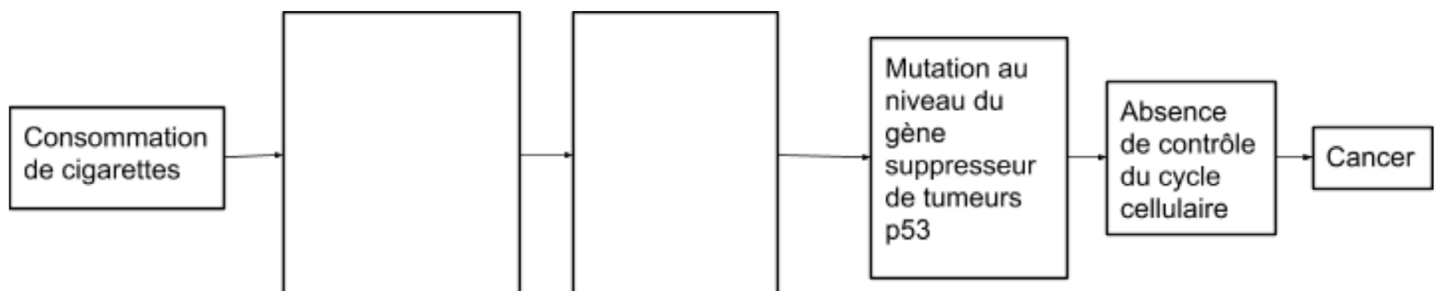
A. Pour comprendre un des mécanismes à l'origine du cancer du poumon par la fumée de tabac, répondre au QCM suivant (plusieurs réponses justes possibles)

Les réponses justes sont surlignées en vert

- 1) L'exposition de souris à des doses croissantes de benzo-a-pyrène:
 - a. n'a pas d'effet sur le pourcentage de souris présentant des tumeurs
 - b. a pour conséquence une augmentation du pourcentage de souris présentant des tumeurs
 - c. a pour conséquence une diminution du pourcentage de souris présentant des tumeurs
- 2) La transformation du benzo-a-pyrène en BPDE dans les cellules exposées au benzo-a-pyrène
 - a. n'a pas de conséquence sur la molécule d'ADN
 - b. induit la formation de guanines modifiées par la fixation de BPDE
 - c. induit la formation de thymines modifiées par la fixation de BPDE
- 3) Lors de la réplication de la molécule d'ADN, une guanine modifiée par la fixation de BPDE
 - a. s'apparie avec une cytosine
 - b. s'apparie avec une adénine
 - c. ne s'apparie avec aucun nucléotide
- 4) La présence, dans l'ADN, de guanines modifiées par la fixation de BPDE
 - a. entraîne une erreur d'appariement au moment de la réplication
 - b. est à l'origine d'une mutation GC → TA
 - c. ne modifie pas la séquence des nucléotides
- 5) Les mutations GC → TA:
 - a. sont présentes à la même fréquence dans tous les cancers bronchiques des patients fumeurs et non fumeurs
 - b. sont plus fréquentes dans les cancers bronchiques des patients fumeurs que non fumeurs
 - c. sont plus fréquentes avec la quantité de cigarettes fumées
- 6) Le gène p53:
 - a. est souvent muté dans le cas des cancers du poumon
 - b. peut présenter des guanines associées au BPDE au niveau du codon 157
 - c. présente des mutations localisées au même endroit pour tous les cancers

B. Compléter le schéma suivant

Un mécanisme d'induction du cancer du poumon par la fumée de tabac



4. L'évaluation par des agences de santé publique

Dans cette partie, l'objectif est de mettre en évidence le fait que l'évaluation et l'analyse d'études scientifiques n'est pas à la portée des élèves ni des professeurs. C'est le rôle des agences de santé publique composées d'expert comme le CIRC par exemple. Il examine la cancérogénicité éventuelle de produits chimiques, de mélanges complexes de substances, d'expositions professionnelles, d'agents physiques et biologiques et de facteurs comportementaux. Le CIRC publie régulièrement des monographies, c'est-à-dire des revues de l'ensemble des connaissances établies sur la cancérogénicité des agents examinés (cf. figure 4).

MISSION DU CIRC: LA RECHERCHE SUR LE CANCER AU SERVICE DE LA PRÉVENTION

L'objectif du CIRC est de promouvoir la collaboration internationale dans la recherche sur le cancer. Le Centre est interdisciplinaire, et réunit des compétences dans les disciplines de laboratoire, en épidémiologie et en biostatistique pour identifier les causes du cancer, qui permettront d'adopter des mesures préventives afin de réduire le fardeau et les souffrances liés à la maladie. Une caractéristique importante du CIRC est son expertise dans la coordination de la recherche entre différents pays et différentes organisations : son rôle indépendant, en tant qu'organisation internationale, favorise cette activité.

L'accent est mis sur l'élucidation du rôle des facteurs de risque liés à l'environnement et au mode de vie et sur l'étude de leur interaction avec le fond génétique dans des études menées dans la population d'une part, et dans des modèles expérimentaux d'autre part. Ceci reflète l'observation que la majorité des cancers sont, directement ou indirectement, liés à des facteurs environnementaux et sont donc en principe évitables. Le programme des Monographies du CIRC est un élément central de l'éventail des activités du Centre, qui réunit des groupes d'experts pour évaluer les indications de la cancérogénicité d'expositions particulières.

Source: <https://www.iarc.fr/fr/a-propos-du-circ/>

FIGURE 4

Présentation du CIRC (Centre international de Recherche sur le Cancer)

Enfin, si le CIRC se prononce sur des dangers, il ne quantifie aucun risque. C'est le rôle d'autres agences de santé comme l'Institut National du Cancer qui produit des expertises sous forme de recommandations nationales, de référentiels, de rapports et d'avis en réponse notamment aux saisines du ministère chargé de la santé. Ces travaux sont destinés à éclairer les décideurs, à guider les professionnels ou à informer les personnes malades et la population générale sur les cancers.

Il indique (cf. figure 5) entre autre que "Le tabac est la cause directe ou un facteur favorisant pour de nombreux types de cancers. Il est responsable de plus de 8 cancers du poumon sur 10, de près de 70 % des cancers des voies aérodigestives supérieures (bouche, larynx, pharynx, œsophage) et de 50 % des cancers de la vessie."

5. Bilan de la séance : notions à retenir

La survenue de modifications somatiques du génome sont favorisées par un agent mutagène.

Les études épidémiologiques et expérimentales ont montré l'importance de l'exposition aux facteurs mutagènes dans la genèse des cancers. C'est le cas de certaines substances présentes dans la fumée de tabac par exemple. Limiter l'exposition des individus à ces facteurs diminue le risque.

On peut terminer la séance en projetant deux images (cf. figure 6).

Ces deux images montrent l'impact sur l'évolution des politiques de santé publique de l'évolution des connaissances sur le lien entre tabac et cancer.

Cet exemple illustre la manière dont la science se construit et montre son influence sur la société: à la fin des années 40, la question des causes de l'augmentation du nombre de cancer du poumon est véritablement posée. Par des études diverses, la communauté scientifique est arrivée à un consensus sur la cancérogénicité de la fumée de tabac. Ce consensus scientifique a été à l'origine de mesures politiques et est devenu un consensus médiatique.

On est ainsi passé de messages publicitaires vantant les vertus du tabac à des mesures de restriction sur la vente et la publicité autour du tabac ainsi qu'à des campagnes de prévention du tabagisme.

On ne manquera cependant pas d'insister sur la notion de facteur de risque : s'il est clairement établi qu'il existe une augmentation du risque relatif de développer un cancer du poumon avec l'exposition au tabac, d'autres facteurs entrent en compte. Le développement d'un cancer est multifactoriel. Il reste à identifier l'ensemble des facteurs qui interviennent.

Le CIRC examine la cancérogénicité (capacité à provoquer un cancer chez l'humain) éventuelle de produits chimiques, de mélanges complexes de substances, d'expositions professionnelles, d'agents physiques et biologiques et de facteurs comportementaux. On utilise le terme d'agent pour désigner l'ensemble.

Depuis 1971, plus de 1000 agents ont ainsi été évalués parmi lesquels 500 ont été classés comme étant cancérogènes ou potentiellement cancérogènes pour l'être humain.

Le CIRC définit **4 groupes** (de 1 à 4) correspondant à des degrés d'indication de cancérogénicité pour l'être humain.

Ces groupes sont les suivants :

- Groupe 1 : agent **cancérogène** (parfois appelé **cancérogène avéré** ou **cancérogène certain**),
- Groupe **2A** : agent **probablement cancérogène**,
- Groupe **2B** : agent **peut-être cancérogène** (parfois appelé cancérogène possible),
- Groupe 3 : agent **inclassable quant à sa cancérogénicité**,
- Groupe 4 : agent **probablement pas cancérogène**.

Source: <http://www.cancer-environnement.fr/478-Classification-des-substances-cancerogenes.ce.aspx>

Extrait de la monographie du CIRC : Tobacco Smoke and Involuntary Smoking, 2004

Évaluation

Il existe **suffisamment de preuves** chez l'homme que le tabagisme provoque le cancer du poumon, de la cavité buccale, le naso-, oro et hypopharynx, la cavité nasale et les sinus paranasaux, le larynx, l'œsophage, l'estomac, le pancréas, le foie, les reins (corps et bassin), l'uretère, la vessie, le col utérin et la moelle osseuse (leucémie myéloïde).

Évaluation globale

Le tabagisme et la fumée de tabac **sont cancérogènes pour l'homme (groupe 1)**

<https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono83.pdf>

FIGURE 5

Evaluation de la cancérogénicité du tabac par le CIRC

Cette étude est aussi l'occasion de réfléchir à l'établissement d'un lien de causalité. Même si le lien de causalité entre tabac et augmentation du risque de décès par cancer du poumon est juste, il ne peut être établi à partir d'un graphique montrant l'évolution parallèle de ces deux données. Cette vigilance quant à l'établissement abusif de liens de causalité peut être étendue à de nombreux domaines.



FIGURE 6

L'évolution des politiques de santé