



PREVENTION DU CANCER DE LA VESSIE : APPROCHE INTEGREE
AU MOYEN DE LA LUTTE CONTRE LA SCHISTOSOMIASE¹

La totalité de la planète est concernée par l'identification et la prévention des causes spécifiques de cancer en vue des actions de lutte anticancéreuse. La distribution géographique de la schistosomiase urinaire et du cancer de la vessie confirme l'existence d'un lien étiologique entre ces deux maladies. Cette association est unique en ce sens qu'elle met en jeu un cancer identifiable à un stade précoce au niveau communautaire et un agent étiologique sensible à un traitement spécifique. Plus que jamais il convient d'étudier attentivement la possibilité, dans les régions d'endémicité, de maîtriser le cancer de la vessie grâce à la lutte contre la schistosomiase urinaire.

1. LA SCHISTOSOMIASE

L'infection à Schistosoma haematobium ou schistosomiase urinaire est endémique dans 52 pays d'Afrique et de la Méditerranée orientale. Cette maladie constitue un risque professionnel pour les populations rurales pauvres et agricoles de ces pays. On estime que 180 millions au moins de personnes sont exposées au risque d'infection et que 90 millions environ sont infectées (OMS, 1980; Iarotski & Davis, 1981).

La prévalence maximale et la plus grande proportion d'infections massives s'observent chez l'enfant d'âge scolaire. Dans la plupart des zones rurales d'endémie, les infections massives dans ce groupe d'âge sont en rapport avec des contacts avec l'eau fréquents et prolongés. L'hématurie et la protéinurie chez l'enfant comme chez l'adulte infectés sont directement proportionnelles au nombre d'oeufs de S. haematobium contenus dans les urines (Mott et al., 1983). Ces signes cliniques sont associés à des lésions vésicales focales graves, susceptibles d'évoluer vers la chronicité en réalisant entre autres un cancer de la vessie 20 à 30 ans après l'infection.

On sait depuis longtemps que les lésions vésicales dues à l'infection par S. haematobium chez l'enfant sont réversibles, moyennant l'administration d'antischistosomiques. Les premiers médicaments de cette classe étaient fortement toxiques, ce qui en limitait l'emploi à grande échelle, chez l'enfant en particulier. La situation a radicalement changé maintenant que des antischistosomiques sans danger comme le praziquantel et le métrifonate peuvent, par voie orale, enrayer l'évolution de la schistosomiase et faire régresser la morbidité due à cette maladie (OMS, 1980; Iarotski & Davis, 1981; Mott et al., 1983).

2. LE CANCER DE LA VESSIE

On estime que plus de 173 000 personnes sont atteintes chaque année d'un cancer de la vessie, l'un des 12 cancers les plus courants (Parkin et al., 1984, sous presse). Par ordre de fréquence, ce cancer vient à la huitième place chez l'homme et à la douzième chez la femme. Des points de vue clinique, pathologique et épidémiologique, on peut distinguer deux types de cancer de la vessie.

¹ Ce document a été établi à partir d'une communication présentée à la vingt-cinquième session du Comité consultatif mondial de la Recherche médicale, qui s'est réuni à Genève du 10 au 13 octobre 1983.

Le cancer vésical à cellules "transitionnelles" s'observe souvent dans les pays développés occidentaux et est lié à l'exposition, en milieu industriel, à des produits cancérigènes connus. Le cancer de la vessie de type épithélioma spinocellulaire se rencontre dans les pays d'Afrique et de la Méditerranée orientale comme le Kenya, le Malawi et l'Egypte et suit de très près la distribution géographique des infections à S. haematobium. Presque toutes les séries notifiées de cas de tumeurs vésicales associées à la schistosomiase urinaire sont de type spinocellulaire, principalement chez les hommes travaillant dans l'agriculture. Le tableau 1 résume les caractéristiques comparées de ces deux types de cancer.

TABLEAU 1. CARACTERISTIQUES COMPAREES DU CANCER DE LA VESSIE EN PRESENCE OU NON DE SCHISTOSOMIASE

Caractéristique	En présence de schistosomiase	En l'absence de schistosomiase
Age (médian)	40 ans	65 ans
Proportion hommes : femmes	9:1 - 5:1	2:1
Temps de latence approximatif après l'infestation ou l'exposition initiale	20 à 30 ans	30 à 40 ans
Risques professionnels	Agriculture	Industrie
Type cellulaire	Spinocellulaire (75 à 95 %)	Cellules transitionnelles (95 %)
Siège	Paroi vésicale (98 %)	Trigone (21 %)
Nombre de tumeurs	Masse unique	Multiples (jusqu'à 25 %)
Métastases	Rares	Fréquentes

Au Malawi, au Mozambique et en Zambie où la fréquence de S. haematobium est particulièrement élevée chez les ouvriers agricoles, les tumeurs vésicales spinocellulaires ont une incidence environ 8 fois plus élevée en moyenne qu'aux Etats-Unis d'Amérique et au Royaume-Uni. Toujours par rapport à ces deux pays, l'incidence globale du cancer vésical est environ 4 fois supérieure dans certains secteurs du Malawi méridional où les infections par S. haematobium sont particulièrement graves, alors que l'incidence du seul type spinocellulaire y est 35 fois supérieure (Lucas, 1982).

En Egypte, le cancer de la vessie associé à la schistosomiase est le plus fréquent de tous les cancers rencontrés chez l'homme.

En Ouganda, le cancer de la vessie n'est pas associé à la schistosomiase mais plutôt à un rétrécissement de l'urètre dont l'étiologie est inconnue. On observe d'autre part des cancers vésicaux de type spinocellulaire plutôt qu'à cellules transitionnelles. Aucun modèle animal donnant un reflet fidèle de chacun des deux types cellulaires de cancer de la vessie n'a pu être mis au point (Hicks, 1983).

Les résultats expérimentaux obtenus dans divers travaux sur l'animal donnent à penser que la biogenèse du cancer de la vessie observé dans les pays développés se déroule en plusieurs étapes. Il semble qu'un agent cancérigène soit à l'origine de la maladie; il serait suivi par d'autres facteurs qui favorisent le développement de la tumeur et assurent sa dissémination

sans être nécessairement cancérogènes par eux-mêmes. On a démontré que c'est au niveau de la face interne de l'épithélium vésical que s'exerce l'action des agents chimiques cancérogènes pour la vessie.

3. RELATION ENTRE LA SCHISTOSOMIASE ET LE CANCER DE LA VESSIE

Il y a plus de 100 ans qu'on a avancé l'idée d'un lien de cause à effet entre l'infection par S. haematobium et le cancer de la vessie. Dans les pays où la schistosomiase urinaire est endémique, on signale systématiquement une fréquence plus forte des cancers vésicaux de type spino-cellulaire par rapport aux tumeurs à cellules transitionnelles (Cheever, 1978). Des enquêtes réalisées en Egypte dans des services hospitaliers de consultation externe attestent que les tumeurs spino-cellulaires se produisent chez 10 adultes infectés sur 1000, alors qu'on rencontre de 0 à 3 cas pour 1000 adultes indemnes d'infection à S. haematobium (Halawani & Tamani, 1955). Dans une enquête transversale réalisée dans les villages égyptiens on a, par examen cytologique des cellules exfoliées, porté un diagnostic de cancer vésical chez 2,5 % des sujets de sexe masculin de plus de 6 ans atteints de schistosomiase urinaire contre 0,3 % chez les hommes non parasités. Chez les femmes, les proportions correspondantes étaient de 1,1 % et 0-2 % (Dimmette et al., 1955). Aucune étude épidémiologique prospective à grande échelle, sur une population ou une cohorte, n'a encore été réalisée sur le cancer vésical en zone d'endémie.

L'autopsie révèle un lien direct entre les séquelles chroniques de la schistosomiase vésicale et le nombre d'oeufs de schistosomes présents dans les tissus. Jusqu'à 26 % des décès consécutifs à la schistosomiase sont dus au cancer de la vessie (Cheever, 1978). En résumé, les études cliniques et anatomopathologiques confirment de manière constante l'association épidémiologique entre schistosomiase urinaire et cancer de la vessie (Cheever, 1978; Halawani & Tamani, 1955; Dimmette et al., 1955; Brand, 1979).

Les résultats de la recherche expérimentale corroborent en général l'existence de ce lien causal (Gentile, 1983). Les tumeurs vésicales induites chez les primates non humains après infection expérimentale par S. haematobium ne présentent pas exactement les mêmes caractéristiques que les cancers de la vessie chez l'homme (Hicks, 1982, 1983). On n'a pas réussi à déterminer un cancer de la vessie chez d'autres animaux que les primates au moyen d'une infection par les schistosomes ou par inoculation directe d'oeufs (Dimmette et al., 1955).

L'expérimentation animale montre que l'infection par S. haematobium fournit le stimulus nécessaire à l'accélération du développement d'un foyer tumoral latent visible, à partir de cellules activées ou rendues prolifératives par l'exposition à de faibles doses d'agents cancérogènes pour la vessie. Quel que soit le groupe d'âge, la schistosomiase urinaire augmenterait donc l'incidence des tumeurs vésicales cliniques au sein des populations exposées (Hicks, 1983).

La schistosomiase chronique entraîne des altérations pathologiques qui prédisposent à une infection bactérienne secondaire des voies urinaires - une cystite récurrente en particulier -, laquelle prédisposition constitue un facteur étiologique participant à la genèse du cancer de la vessie. Le rôle des nitrosamines résultant de l'infection bactérienne a été souligné, chez l'enfant en particulier. Dans les schistosomiasis chroniques graves dues à une infection simultanée par S. mansoni, le dysfonctionnement hépatocytaire peut contribuer à la formation de métabolites anormaux du tryptophane, dans lesquels on voit un cofacteur cancérogène. On pense également qu'il existerait un phénomène de synergie entre l'usage du tabac et la schistosomiase.

4. BASES DE LA PREVENTION DU CANCER DE LA VESSIE

On admet depuis longtemps dans les pays d'endémicité qu'on devrait arriver à maîtriser le cancer de la vessie au moyen de la lutte contre la schistosomiase (OMS, 1980; Cheever, 1978). Le pessimisme d'autrefois n'est plus de mise devant les résultats obtenus grâce à des programmes intensifs fondés sur des techniques quantitatives de diagnostic parasitologique, peu coûteuses et efficaces, et sur l'administration orale d'antischistosomiques actifs et sans danger.

Même sans interventions multiples contre la schistosomiase, le seul traitement des cas devrait permettre de réduire le risque de développement d'une tumeur vésicale. La morbidité et la mortalité par cancer de la vessie comme par schistosomiase pourraient être nettement réduites si la chimiothérapie était associée à un programme de dépistage précoce.

4.1 Phases de l'intervention

L'intégration de la lutte contre la schistosomiase et du dépistage des cancers de la vessie ne permet pas de distinguer entre prévention primaire et prévention secondaire, prises dans leur acception classique. L'histoire naturelle des deux maladies donne la possibilité d'intervenir à trois stades différents :

- 1) au début de l'infection par S. haematobium et avant l'apparition de la maladie;
- 2) après que la maladie due aux schistosomes est devenue décelable et avant le développement d'un cancer de la vessie;
- 3) après l'apparition de la tumeur maligne.

A son premier stade, l'intervention consiste à traiter la schistosomiase urinaire dans la totalité de la population touchée par l'endémie; les conséquences en sont les suivantes :

- l'élimination de l'infection et la guérison chez une forte proportion de la population parasitée;
- chez les sujets qui restent parasités, une réduction substantielle du degré d'infection;
- une réduction du risque de survenue d'une maladie grave et de séquelles, associé auparavant à l'infection massive;
- l'apparition d'une période étonnamment longue où la prévalence et l'intensité de la parasitose sont réduites en dépit de l'exposition à la réinfection.

Au second stade, il est important de traiter la schistosomiase urinaire comme les infections concomitantes des voies urinaires.

Au troisième stade, le dépistage cytologique précoce est maintenant réalisable dans les populations touchées par l'endémie (El-Bolkainy et al., 1982).

4.2 Surveillance des groupes à haut risque

Il est possible d'assurer dans le cadre du système de santé, y compris les soins de santé primaires, le dépistage précoce, le diagnostic et le traitement de la schistosomiase urinaire et du cancer de la vessie. La surveillance doit porter sur les groupes à risque suivants :

- les enfants d'âge scolaire, que l'on pourra suivre grâce à des examens d'urines systématiques;
- les adultes des professions agricoles, chez lesquels on recherchera la schistosomiase aussi bien que le cancer de la vessie;
- les sujets des zones d'endémie qui présentent une hématurie et pourront, après identification, être traités contre la schistosomiase et soumis à la recherche d'un éventuel cancer vésical.

5. APPROCHE

L'emploi massif de nouveaux antischistosomiques efficaces dans des programmes de lutte intégrée offre une occasion unique d'évaluer l'impact de cette intervention sur l'incidence du cancer vésical ou sur sa prévalence à divers moments successifs. Vu les éléments d'information

que l'on possède sur l'association entre cancer de la vessie et schistosomiase, il importe de surveiller l'effet du traitement antischistosomien sur les taux du cancer dans des populations déterminées. La méthodologie de la cytologie urinaire et de l'appréciation quantitative de la parasitose est techniquement réalisable et relativement peu coûteuse et des enquêtes de grande échelle ont montré qu'elle était acceptable par la population. Les techniques parasitologiques sont utilisées en routine dans les programmes de lutte nationaux.

RESUME

Les données épidémiologiques, cliniques, anatomopathologiques et expérimentales justifient le principe d'une prévention du cancer de la vessie de type épithélioma spinocellulaire dans les pays d'Afrique et de la Méditerranée orientale où la schistosomiase urinaire est endémique. L'association du cancer de la vessie à cette forme de la schistosomiase est unique en ce sens qu'elle met en jeu l'un des 12 cancers humains les plus fréquents, identifiable à un stade précoce au niveau communautaire et une parasitose dont l'agent étiologique est sensible à un traitement spécifique.

La poursuite des travaux expérimentaux en vue d'élucider les mécanismes de cette relation doit être encouragée. On propose ici d'évaluer un programme de traitement de la schistosomiase applicable à grande échelle au sein de la collectivité en vue de réduire la prévalence et l'incidence des tumeurs malignes de la vessie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Brand, K. G. (1979) Schistosomiasis - cancer: etiological considerations. Acta tropica, 36, 203-204
- Cheever, A. (1978) Schistosomiasis and neoplasia. Journal of the National Cancer Institute, 61, 13-18
- Dimmette, R. M., Sproat, H. F. & Klimt, C. R. (1955) Examinations of smears of urinary sediment for detection of neoplasms of bladder, survey of an Egyptian village infection with Schistosoma haematobium. American journal of clinical pathology, 25, 1032-1043
- El-Bolkainy, M. N., Chu, E. W., Ghoneim, M. H. & Ibrahim, A. S. (1982) Cytologic detection of bladder cancer in a rural Egyptian population infected with schistosomiasis. Acta cytologica (Baltimore), 26, 303-310
- Gentile, J. M. (1983) Mécanismes de base possibles de la cancérogenèse dans les infestations à trématodes, les schistosomiasis en particulier (WHO/SCHISTO/83.74 - WHO/CAN/83.11)
- Halawani, A. & Tamani, M. (1955) Preliminary report on the cytological diagnosis and incidence of the bilharzia cancer of the bladder in Egypt. Journal of the Egyptian Medical Association, 38, 455-465
- Hicks, R. M. (1982) Association of bacteriuria and urinary nitrosamine formation with Schistosoma haematobium infection in the Qalyub area of Egypt. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 76, 519-527
- Hicks, R. M. (1983) The canopic worm: role of bilharziasis in the aetiology of human bladder cancer. Journal of the Royal Society of Medicine, 76, 16-22
- Iarotski, L. & Davis, A. (1981) The schistosomiasis problem in the world: results of a WHO questionnaire survey. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 59, 115-127
- Lucas, S. B. (1982) Squamous cell carcinoma of the bladder and schistosomiasis. East African medical journal, 59, 345-351
- Mott, K. E., Dixon, H. Osei-Tutu, E. & England, E. C. (1983) Relation between intensity of Schistosoma haematobium infection and clinical haematuria and proteinuria. Lancet, 1, 1005-1008
- OMS (1980) Epidémiologie de la schistosomiase et lutte antischistosomiase. Rapport d'un Comité d'experts de l'OMS, Série de rapports techniques, N° 643
- Parkin, D. M., Stjernsward, J. & Muir, C. S. (1984) Estimates of the worldwide frequency of twelve major cancers. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 62, N° 2 (sous presse) (traduction en français à paraître, 62, N° 4, 1984)