

# Cancer du pancréas : une envolée des cas inexplicables

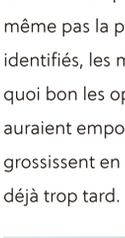
7 min • PAR ANTOINE BEAU

## Une hausse marquée et inquiétante

Le tabac et les prédispositions génétiques, principaux facteurs de risques connus, ne suffisent pas à expliquer la tendance actuelle.



L'EXPRESS



Cet article est issu du n°3818

p.62 Paru le jeudi 5 septembre 2024

VOIR CE NUMÉRO

## Diabète, obésité, alimentation... Face à la hausse préoccupante de ces tumeurs digestives, particulièrement dans les pays développés, les scientifiques multiplient les hypothèses.

Le cancer du pancréas a pendant longtemps été de ceux qu'on ne se donne même pas la peine de confirmer. Une fois les signes extérieurs de la maladie identifiés, les médecins se contentaient de renvoyer leurs patients chez eux. A quoi bon les opérer pour chercher des grosseurs qui, de toute façon, les auraient emportés ? Il faut dire que ces tumeurs sont sournoises : elles grossissent en silence, tapies au fond des tripes. Lorsqu'elles surgissent, il est déjà trop tard.



L'enjeu : repérer les malades assez tôt pour augmenter leurs chances de survie. P.

DANGSUNGNOEN/ISTOCK/GETTY IMAGES

Depuis les années 1990, les progrès de l'imagerie et de l'analyse médicale ont changé les pratiques. Un cliché et quelques réactifs dans des tubes à essai permettent désormais d'écartier les conclusions hâtives et de caractériser l'avancement de la maladie. Mais avec des diagnostics toujours trop tardifs, le pronostic, lui, ne s'est jamais vraiment amélioré. Pire, les victimes continuent de s'amasser, et à un rythme de plus en plus soutenu, sans que les scientifiques ne sachent pourquoi.

Les tumeurs du pancréas s'apprentent ainsi à devenir la deuxième cause de mortalité par cancer en France et aux Etats-Unis. Elles n'étaient qu'en quatrième position il y a une dizaine d'années. Ni les chances de survie, de l'ordre de 10 % à cinq ans, ni leur nature, un « adénocarcinome canalaire » la plupart du temps, n'ont changé. Seule nouveauté : la maladie est de plus en plus courante, y compris chez les moins de 50 ans, jusque-là généralement épargnés par cette pathologie.

Un phénomène mondial, inexplicable, et particulièrement visible dans les pays développés. Aux Etats-Unis, où une étude tout juste publiée dans *The Lancet* vient de relancer les inquiétudes, l'incidence annuelle a bondi de 13 % en trente ans. Les Américains nés après 1985 sont désormais deux fois plus touchés par la maladie que ceux nés avant 1955. Si l'âge moyen des malades est d'environ 70 ans, l'incidence a également augmenté chez les jeunes adultes. Elle s'est notamment envolée de 4,3 % par an entre 1995 et 2014 chez les 25-29 ans.

La dynamique est encore plus marquée en France, où la hausse de l'incidence atteint les 20 %, soit sept points de plus que la moyenne européenne. Exprimée en nombre de cas annuels, l'évolution est encore plus frappante : dans l'Hexagone, on compte désormais 330 % d'adénocarcinomes canauxaires de plus que trois décennies auparavant. A l'époque, environ 4 000 cas étaient détectés tous les ans. Ils sont désormais plus de 16 000, selon le bulletin hebdomadaire de Santé publique France de juillet 2023. Avec, là encore, un surcroît marqué chez les jeunes.

Confirmées d'études en études, ces funestes statistiques n'ont pas échappé aux sociétés savantes et aux agences sanitaires. Rien qu'en France, l'Académie de médecine, celle de chirurgie, l'Institut national du cancer, Santé publique France, et même la Société française du cancer ont émis des alertes répétées ces dix dernières années. « C'est l'une des évolutions qui nous inquiètent le plus », souligne son président, Manuel Rodrigues, chercheur en oncologie. Selon des projections publiées en 2021 dans *The International Journal of Cancer*, le cancer du pancréas pourrait provoquer la mort de plus de 150 000 personnes par an en Europe en 2040.

Coupable bien connu, le tabagisme reste l'une des premières causes connues de cette tumeur – il pèse pour 20 % du risque environ. Mais il ne permet pas d'expliquer la tendance actuelle, car la consommation de tabac a en réalité baissé dans la plupart des pays développés. Quant aux gènes à risque, qui comptent à hauteur de 25 % dans la probabilité de développer un cancer du pancréas, leur fréquence dans la population occidentale est, par définition, restée inchangée. « Il y a quelque chose, c'est sûr. Mais quoi, on n'en sait rien », regrette Catherine Hill, épidémiologiste à Gustave-Roussy.

L'accroissement et le vieillissement de la population, le lancement de campagnes de dépistages ou la constitution de meilleurs registres peuvent parfois gonfler artificiellement les bilans officiels. Mais dans le cas présent, ces artefacts statistiques ont été écartés. « La hausse est constante, elle se maintient dans le temps et dans de nombreux pays. Elle fait donc plutôt penser à une exposition de plus en plus forte à un cancérigène. Mais lequel ? » s'interroge l'hématologue Eric Solary, président du conseil scientifique de la fondation ARC.

Beaucoup d'études mettent en cause le diabète de type 2, celui qui se développe à cause d'une alimentation trop sucrée et trop grasse. Sa hausse est parallèle à celle du cancer du pancréas, comme le montre notamment une analyse croisée entre les chiffres de l'initiative Globocan du Centre international de recherche contre le cancer et les données sanitaires de l'OMS, publiées en 2021 dans la revue *Gastroenterology*. De quoi en faire l'un des principaux suspects.

De fait, le risque de développer un cancer du pancréas est entre 1,5 et 2,4 fois plus important chez les diabétiques, selon une revue de littérature publiée dans *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, en 2021 toujours. Mais l'inverse est aussi vrai : beaucoup de personnes atteintes d'un cancer du pancréas développent par la suite du diabète. Ce qui n'a rien de surprenant, car l'organe est la principale source de l'insuline et d'autres hormones digestives. Difficile de continuer à les produire, une fois abîmé par une tumeur.

Impossible dans ces conditions de dire si le diabète est une cause ou une conséquence du cancer du pancréas. Les deux courbes pourraient également suivre une évolution similaire sans qu'un lien ne soit avéré. Qui plus est, de nombreux autres facteurs de risque semblent également entrer en compte dans l'augmentation du nombre de tumeurs. C'est là toute la difficulté à laquelle sont confrontés les scientifiques : les hypothèses ne manquent pas, elles sont même trop nombreuses.

L'obésité fait aussi partie des principaux suspects. En 2021, une étude menée sur une cohorte américaine de plus de 160 000 personnes a montré que les individus en surpoids présentaient un risque 1,72 fois plus important de développer un cancer du pancréas. Publiés dans le *Journal of American Medical Association*, ces chiffres ont été confirmés depuis, par d'autres enquêtes. Un microbiote détérioré serait aussi associé à un risque supplémentaire. C'est ce que montre, entre autres, une méta analyse publiée en 2017 dans *Annals of Oncology*. Mais ici, l'association semble plus ténue.

A chaque fois, les scientifiques peinent à trouver ce qui abîme le système pancréatique au point de faire naître une tumeur. Les facteurs de risques recensés agissent-ils sur le pancréas directement ou sur le système immunitaire qui le protège ? Observe-t-on un effet direct sur le cancer ou s'agit-il de simples corrélations statistiques ? La professeure Vinciane Rebours, coordinatrice du Centre national de référence des maladies rares du pancréas à l'hôpital Beaujon (AP-HP), à Clichy, admet volontiers ne pas pouvoir trancher.

Mais la chercheuse, en pointe dans le domaine, a tout de même sa bête noire : le gras, surtout lorsqu'il est présent en trop grande quantité. « C'est à mes yeux un des vecteurs de risque les plus importants », indique-t-elle. Normalement stocké sous la peau, le surplus de gras peut s'accumuler autour des organes abdominaux et finir par infiltrer les cellules pancréatiques. Lorsqu'un tel empâtement survient, la probabilité que des lésions précancéreuses apparaissent est bien plus forte. C'est ce que tend notamment à montrer une étude publiée en 2015 dans la revue scientifique *Clinical Cancer Research*, signée par la scientifique.

D'autres substances alimentaires ont aussi fait parler d'elles sans que leur rôle ait pu être confirmé. C'est le cas de la viande rouge par exemple, classée comme cancérigène probable par le Centre international de recherche sur le cancer en 2015, mais dont les effets délétères ont surtout été observés sur l'intestin. Ou de l'alcool – mais sa consommation baisse en Occident, et ses conséquences sur le pancréas ne sont pas très bien montrées. A l'inverse, des associations semblent indiquer un effet protecteur d'un terrain allergique, en lien peut-être avec le système immunitaire plus actif des individus concernés. Un régime riche en fruits et légumes semble également bénéfique.

Tous ces phénomènes ont un dénominateur commun : les grands changements de mode de vie des pays développés et l'apparition de l'alimentation ultratransformée dans les années 1980. Avec ses plats recomposés, celle-ci a conduit à l'absorption de gras, de sucre et d'additifs en bien plus grandes quantités que par le passé. En parallèle, l'avènement des métiers de bureau, « tertiaires », a favorisé la sédentarité. « Il y a là autant de comportements qui participent à une surinflammation de l'organisme et en particulier du pancréas », souligne Vinciane Rebours.

Or l'inflammation est elle-même un facteur de risque. Les patients atteints de pancréatite (une inflammation du pancréas) sont ainsi plus souvent atteints d'un cancer du pancréas que le reste de la population. Plusieurs analyses publiées dans *European Journal of Epidemiology* en 2020 et 2022 ont également montré que le mode de vie (régime alimentaire, consommation d'alcool, sédentarité, masse corporelle) et plus spécifiquement l'alimentation « proinflammatoire » (riche en charcuterie, sucres ajoutés...) aggravent le risque de développer ces tumeurs. Ces facteurs semblent même plus importants que le fait de fumer.

Pour obtenir de tels résultats, les chercheurs ont analysé les données de santé de 400 000 Européens, dans le cadre de l'European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Une coopération européenne inédite, que les spécialistes voudraient voir se multiplier dans les années à venir. « Lorsque les causes sont trop entremêlées, ou que les cas sont trop peu nombreux, la science ne peut avancer qu'à l'aide d'un regard international comparé », plaide Eric Solary, de la fondation ARC.

Souvent pointés du doigt, les polluants environnementaux pourraient eux aussi jouer un rôle. La toxicité des pesticides ou des métaux lourds à forte dose n'est plus à démontrer. Mais la plupart du temps, ces substances finissent dans l'organisme en des quantités insuffisantes pour pouvoir observer des effets clairs. « D'autres travaux sont nécessaires pour comprendre le rôle de l'exposition environnementale », conclut ainsi la revue de littérature de *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* qui fait date sur le sujet.

Dans le cas des polluants, les scientifiques se heurtent à un mur méthodologique. Les substances sont nombreuses et changent souvent. En l'absence d'un dépistage systématique auprès de grands échantillons de populations, impossible d'obtenir des résultats convaincants. « Ce qui ne veut pas dire qu'il ne faut pas poursuivre les efforts de recherche, car il y a là un vrai sujet d'interrogation, notamment sur un éventuel effet cocktail », pointe Eric Solary.

Un projet français, baptisé ecoPESTI-PAC, pourrait permettre d'en savoir plus. Menés par le centre hospitalier universitaire de Reims en collaboration avec l'Imperial College à Londres, ces travaux recensent les lieux en France où les cancers du pancréas sont les plus fréquents. Puis ils les comparent à l'activité agricole. De premiers résultats ont bien été publiés en mars 2024, dans *Journal of Epidemiology and Population Health*, mais ils s'avèrent décevants. Les deux cartes ne se recoupent pas vraiment. Les cas sont très nombreux à Paris et dans les Bouches-du-Rhône par exemple, alors qu'en Bretagne, terre d'élevage et de culture, il y en a très rarement.

Peut-être les chercheurs arriveront-ils un jour à décortiquer la part et les effets exacts de chaque facteur de risque. En attendant, certains scientifiques semblent avoir réussi à contourner le problème. Une étude fondée sur les données de l'Assurance-maladie danoise a fait grand bruit il y a peu. Celle-ci montre qu'avec une analyse fine des parcours médicaux, il est envisageable de « prédire » le risque de développer un cancer du pancréas. Pour obtenir de tels résultats, les scientifiques danois ont donné à une intelligence artificielle les parcours de santé des personnes ayant reçu un diagnostic de tumeur. Leurs affections (diabète, jaunisse, calculs biliaires, anémie, hypercholestérolémie), mais aussi la fréquence à laquelle ils se sont rendus chez le médecin et le contenu de leurs ordonnances ont ainsi été décortiqués.

Encore en développement, ces outils pourraient aider à identifier des « trajectoires médicales » à risque et motiver des dépistages précoces, estiment les auteurs de l'étude, publiée dans *Nature Medicine* en 2023. Dans l'espoir de repérer les malades suffisamment tôt pour augmenter leurs chances de survie. A terme, les scientifiques espèrent aussi affiner les messages de prévention, grâce à ces données. Car pour l'instant, les médecins ne peuvent que s'en tenir au strict minimum : ne pas boire ni fumer, faire de l'activité physique, manger équilibré, varié et sans excès. Et consulter, au moindre doute. ✱