

Quand l'amer monte ...

Mieux comprendre le rôle du reflux d'acide et de bile de l'estomac vers l'oesophage sur la formation du cancer. Rechercher des moyens permettant de faire plus précocement le diagnostic et le traitement .

Un cancer en progression

Le cancer de l'oesophage* est la sixième cause de décès par cancer dans le monde. En France un quart des cancers de l'oesophage sont des adénocarcinomes*. Il s'agit d'un type de tumeur maligne développée le plus souvent à la partie inférieure de l'oesophage. Malheureusement, dans les 5 ans suivant le diagnostic, moins de 10% des patients survivent à ce cancer , tous stades et tous traitements confondus. En effet dans deux tiers des cas, les malades sont porteurs d'un cancer non opérable à cause essentiellement de son extension.

Faire un diagnostic précoce

Cependant si le cancer est pris en charge précocement, la survie est bien meilleure et peut atteindre 60 % à 5 ans.

L'amélioration de la prise en charge de ce cancer est un enjeu fondamental de santé publique. Plus le diagnostic et le traitement se font tôt dans l'évolution de la maladie, meilleure sera la survie du patient. Il est donc capital de trouver des moyens d'en faire le diagnostic le plus tôt possible.



Le reflux gastro-oesophagien

Il est principalement lié à un mauvais fonctionnement de la partie inférieure de l'oesophage et/ou à une hernie hiatale (partie de l'estomac qui remonte dans le thorax). Il peut se manifester à tout âge.

Lorsque l'oesophage fonctionne bien, il ne s'ouvre que pour laisser passer la nourriture vers l'estomac. Chez les personnes souffrant d'un reflux gastro-oesophagien, l'oesophage s'ouvre de façon inappropriée et laisse ainsi le contenu de l'estomac remonter le long du conduit oesophagien. Il se traduit typiquement par des brûlures remontant derrière le sternum. Le RGO évolue souvent de façon chronique sans entraîner de complications. Cependant dans certains cas et en l'absence de prise en charge de la maladie, le revêtement interne (muqueuse) de l'oesophage peut s'endommager.



Remontée du contenu gastrique dans l'oesophage



Comprendre la formation de ce cancer

C'est l'étape incontournable pour trouver des moyens de faire le diagnostic dès les prémices de la maladie.

La partie basse de l'oesophage est soumise, en cas de reflux gastro-oesophagien (cf ci-dessus), à une agression chronique. Le contenu gastrique qui remonte dans l'oesophage contient de l'acide chlorhydrique* mais aussi des acides biliaires*. Mais l'évolution des lésions induites par le reflux est imprévisible. Par ailleurs le rôle exact de chaque composante (acide et bile) dans l'apparition du cancer n'est pas connu précisément.

Comment s'y prendre ?

Un modèle animal de reflux du contenu gastrique vers l'oesophage a été développé chez le rat. L'objectif est de reproduire les différentes lésions de dégénérescence conduisant à l'adénocarcinome de l'oesophage. Pour cela, trois types d'interventions chirurgicales sont réalisées: l'une permettant de reproduire un reflux biliaire (en enlevant l'estomac et branchant directement l'oesophage sur le duodénum), la seconde un reflux d'acide et de bile (même intervention mais l'estomac reste en place), la troisième aucun reflux (on branche une anse intestinale à l'oesophage) servant de contrôle. Les différentes interventions sont schématisées ci-dessus. On attend 30, 40 ou 50 semaines, le temps que chaque type de lésion puisse se développer. Puis on effectue une analyse minutieuse de l'oesophage afin d'établir une relation entre le type de reflux induit et les lésions observées. On étudie, d'abord, la modification de la structure des tissus, puis de sa composition, notamment du nombre de certaines protéines qui peuvent être augmentées ou diminuées dans les lésions précancéreuses.

Les enjeux de la recherche

En comprenant le rôle des différentes composantes du reflux dans la formation du cancer, l'objectif est d'identifier des marqueurs au niveau cellulaire et moléculaire témoignant du développement de ce cancer. L'intérêt est d'être capable par la suite de repérer ces marqueurs lors de campagnes de dépistage, c'est-à-dire avant même l'apparition de symptômes pour prendre en charge à temps les patients à risque de développer ce type de cancer.

Grâce à ce modèle nous comptons également étudier l'impact des médicaments réduisant l'acidité (utilisés dans le traitement de du reflux gastro-oesophagien et de l'ulcère de l'estomac) sur l'induction et la progression des lésions de l'oesophage et de tester de nouveaux médicaments (chimiothérapies anti-cancéreuses, traitements anti-reflux).

Les mucines : des marqueurs d'espoir

Les mucines sont des glycoprotéines ancrées à la surface cellulaire qui jouent un rôle dans la prolifération et la capacité d'invasion des cellules. Une modification de la quantité de certaines de ces protéines pourrait être un marqueur de cancérisation et donc de progression de la maladie. Elles sont déjà utilisées en routine pour le dépistage de certains cancers. Il s'agit d'un des principaux axes de notre recherche.

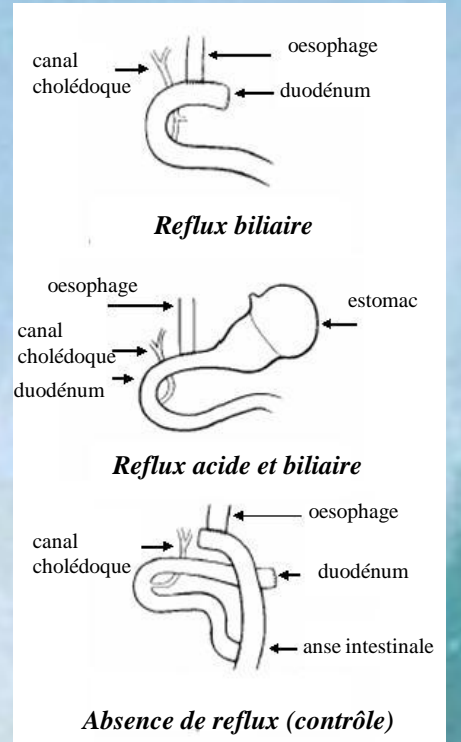


Schéma des interventions réalisées chez le rat

Lexique*:

Oesophage: conduit reliant la gorge à l'estomac

Adénocarcinome: tumeur maligne développée à partir d'un tissu glandulaire

Bile: liquide produit par le foie déversé dans l'intestin pour permettre la digestion des aliments

Canal cholédoque: conduit amenant la bile du foie à l'intestin

Acide chlorhydrique : est sécrété par les cellules de l'estomac pour la digestion des protéines

Acides biliaires: ce sont des composants de la bile qui ont un rôle dans la digestion des aliments. Des études ont montré qu'ils pouvaient être présents dans l'oesophage en cas de reflux gastro-oesophagien

Duodénum: partie initiale de l'intestin grêle

Projet: « Impact des acides chlorhydrique et biliaires sur la carcinogenèse oesophagienne. Identification d'outils diagnostiques précoces et thérapeutiques. »
Caroline Gronnier

