

SCHISTOSOMOSES & CANCER



Antoine Berry
Service de Parasitologie- Mycologie
CHU Toulouse

Rappels

- Epidémiologie

- Morbidité : 261 millions de personnes dont 92 % en Afrique en 2013
- Mortalité : 20 000 à 200 000 (OMS)
- *Six espèces infectent l'homme: S. haematobium, S. mansoni, S. guineensis, S. intercalatum, S. japonicum, et S. mekongi*
- Hybrides *S. haematobium / S. bovis*
- Cycle

- La maladie

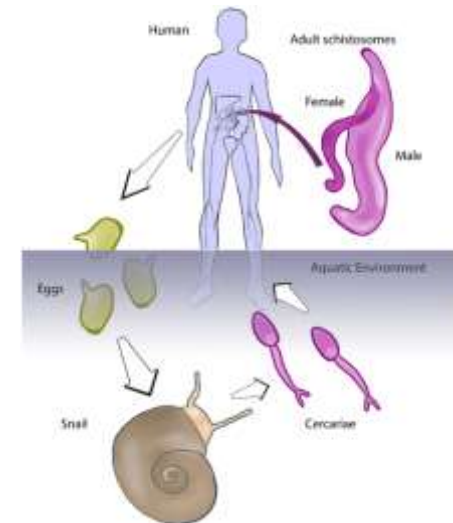
- Pathologie chronique et d'accumulation
- Souvent asymptomatique

- Physiopathologie

- Œufs et granulomes

- Traitement

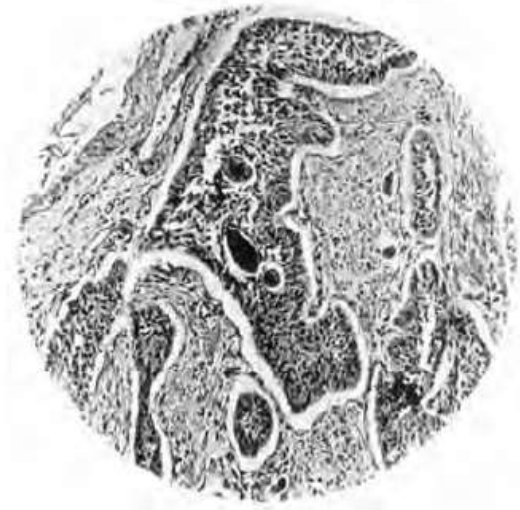
- Praziquantel



Un peu d'histoire

- **1852 : T. Bilharz** : découverte de *Distomum haematobium*
- **1905 : C. Goebel**. [Occurrence of bladder tumours due to bilharziasis, with particular attention to carcinomas. *Z. Krebsforsch.*, 3, 369-513.]
- **1911 : A. R. Ferguson**. Associated bilharziosis and primary malignant disease of the urinary bladder with observations on a series of forty cases. *J. Pathol. Bacteriol.* 16, 76-94.
 - 40 cancers de la vessie au Caire
 - 76 % des cas: oeufs de *S. haematobium*

“I have no hesitation in affirming that cancer of the urinary bladder is the irritation-cancer of Egypt”



Evidence d'un lien géographique

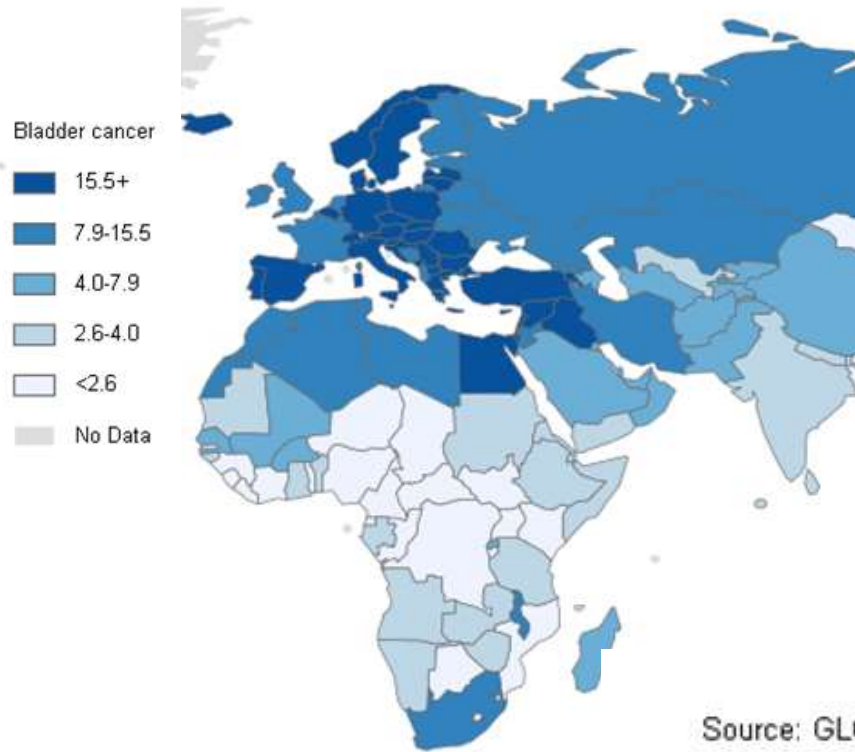
- Travaux de Ferguson confirmés en Egypte
... mais ailleurs aussi

Année	Auteur	Pays
1970	Talib	Irak
1971*	Anjarwalla	Kenya
1974*	Anthony	Ouganda
1975	Malik	Soudan
1980	Keen	Afrique du Sud
1984*	Hanash	Arabie Saoudite
1986	Kitinya	Tanzanie
1990*	Thomas	Zimbabwe

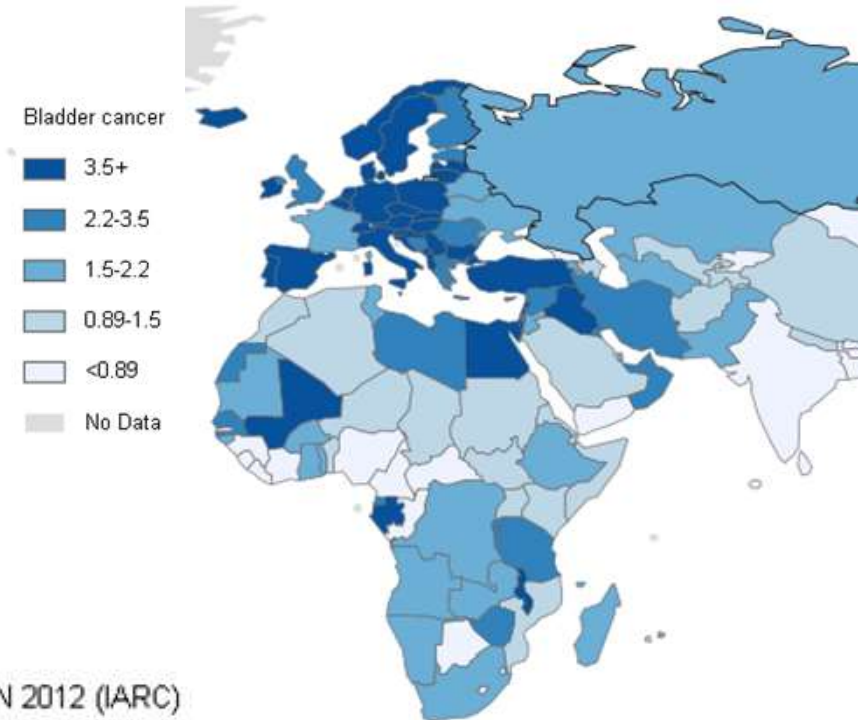
* Association démontrée

Evidence d'un lien géographique

Homme



Femme



Source: GLOBOCAN 2012 (IARC)

Incidence du cancer de la vessie ajustée sur l'âge (pour 100 000 personnes)

Liens de causalité

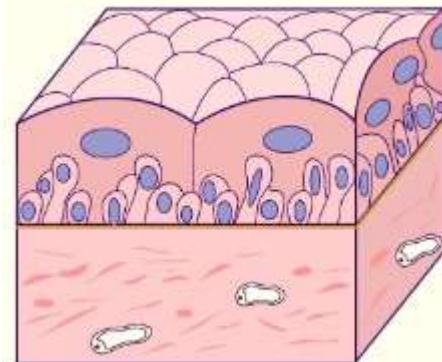
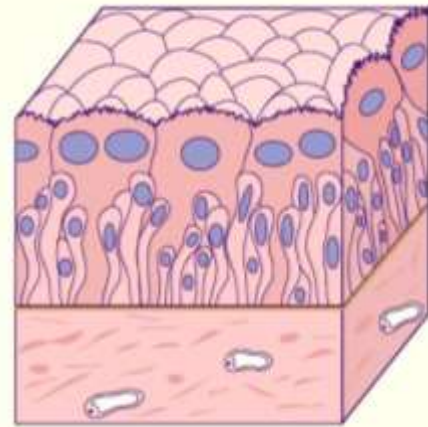
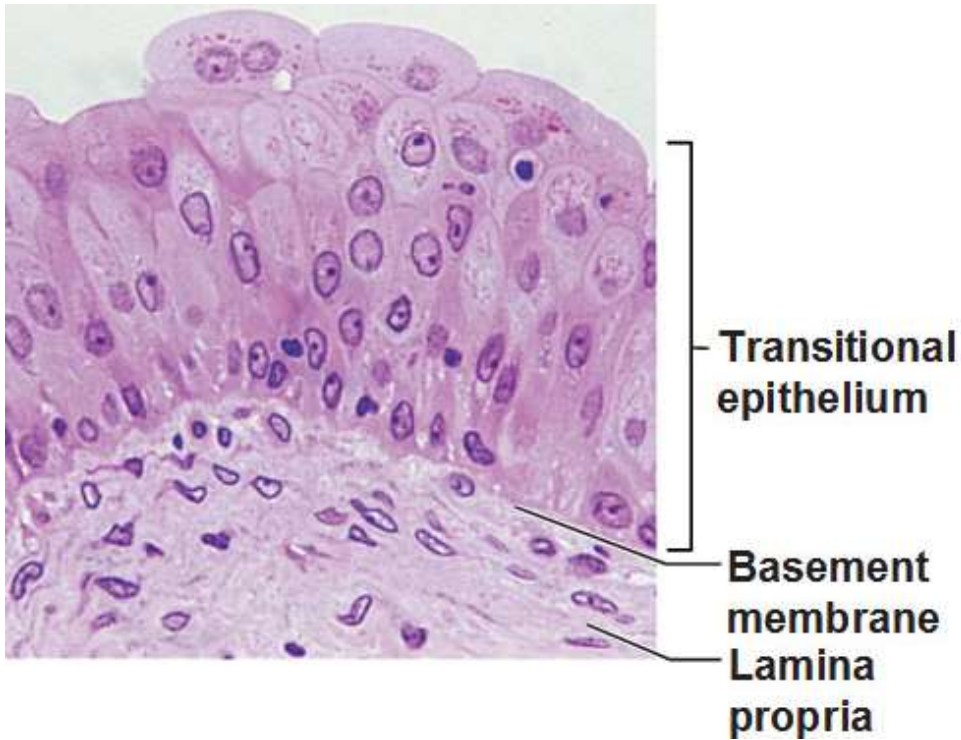
Difficiles à établir

- **Zones d'intérêts peu propices aux études épidémiologiques fines, pathologie « secondaire »....**
- **Pas de modèles animaux pertinents**
 - Souris : atteinte vésicale peu intense par défaut de migration des adultes
 - Hamster : forme clinique très différente de chez l'Homme
 - Singes : coûts et contraintes élevées
- **Facteurs de confusion nombreux et puissants**
 - tabac, toxiques, bactéries, virus....

Liens de causalité

Un faisceau d'arguments

- Nature histologique



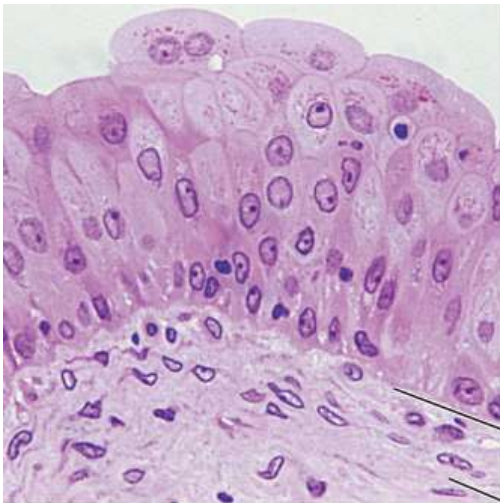
Liens de causalité

Un faisceau d'arguments

- Nature histologique

Sans schistosomose

Carcinome urothélial (90%)
Carcinome épidermoïde (5%)



Avec schistosomose

Etude	N	C. épider. %	Œufs %
Bhagwandeem 1976 Zambie	217	75	65
Al-Fouadi 1984 Irak	25 148	36,1 54,8	4,9 32,2
Coopan 1984 Afrique Sud	184	56	61
Kitinya 1986 Tanzanie	172	72	46

Liens de causalité

Un faisceau d'arguments

- Etude cas / témoins

Année	Auteur	Pays	Nb cas/ control	Exp. Cas / control (%)	O.R.	IC95% ou p
1958 ^a	Mustacchi	Egypte	55/1417	14,5/7,6	2,2	< 0,01
1998 ^b	Bedwani	Egypte	190/187	45/37	1.72	[1-2,9]
1994 ^b	Parkin	Zimbabwe	400/2070	25/13	3,9	[2,9-5,2]

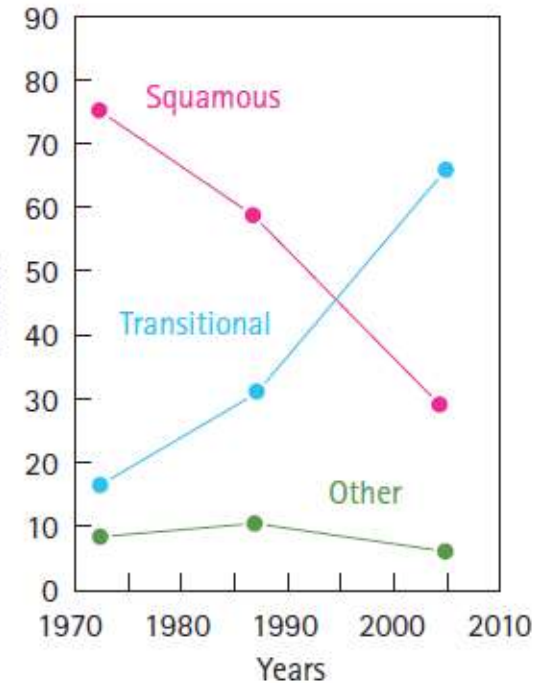
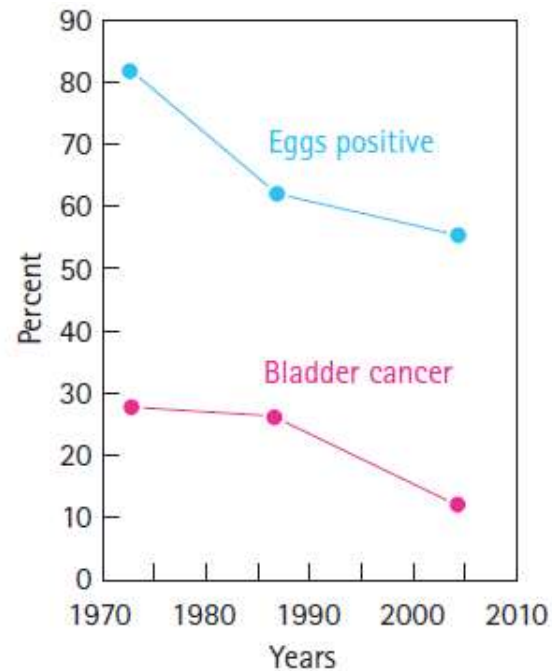
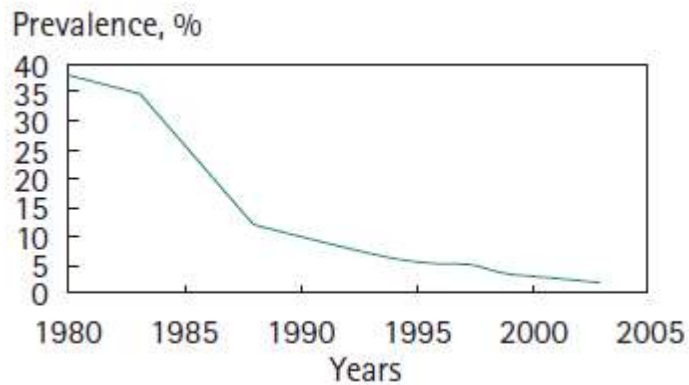
^a: ajusté sur âge, sexe, zone d'habitation

^b: ajusté sur âge, sexe, zone habitation et tabac

Liens de causalité

Un faisceau d'arguments

- Evolution parallèle des deux incidences



Salem et al. 2010

(données du ministère de la santé Egyptienne)

Schistosomoses et Cancer

Ce qui est admis

- ***Schistosoma haematobium* est reconnu en 1994 (et confirmé en 2012) agent cancérigène de groupe 1 par l'IARC***

IARC, 1994 et 2012

- **Autres localisations de *S. haematobium*: sphère génitale**
 - Nombreuses études révèlent une association mais facteurs de confusion non pris en compte (âge, tabac, HPV)
 - Méta analyse (*Riffenburgh et al. 1997*) = Aucune association
- **Hépatocarcinome : *S. mansoni* et *S. japonicum***
 - Plusieurs études montrent un lien pour *S. mansoni* et *S. japonicum*mais HVB et HCV rarement pris en compte
 - Lien non prouvé

*International Agency for Research on Cancer, OMS, Lyon

Schistosomoses et Cancer

Ce qui est admis

- Hépatocarcinome : *S. mansoni* et *S. japonicum* (suite)

- Cas de l'Égypte : traitement parentéral par du Tartrate d'antimoine et de potassium (tartrate émétique) entre 1950 et 1980 et prévalence HVC. *Strickland et al. 2006*
- Japon : étude prospective sur 10 ans (1986-1996)

	HCC (N)	HVC %
Schistosomose	5,4% (26/484)	36,5
Pathologie hépatique chronique	7,5% (23/307)	56
Population générale		< 4%

Iida et al. 1997

- **Schistosomose hépatique favorise l'infection par HVB et HVC**
 - Hépatosplénomégalie est immunosuppressive. *Wahid et al. 1998*
 - Helminthiases diminuent l'activité CD8 cytotoxique antivirale. *Actor et al. 1993*

Schistosomoses et Cancer

Ce qui est admis

- Cancer colorectal

- *S. mansoni* : aucune association retrouvée.
- *S. japonicum* : quelques études cas témoin avec corrélation mais facteurs confondants jamais pris en compte.
- **Hypothèse** : structure intestinale plus apte à contrôler une réponse inflammatoire que la vessie (plaques de Peyers, microbiote). *Cheng et al . 2012*

Cancers attribuables à *S. haematobium*

D'après un travail de [Pisani et al . 1997](#)

Table 6 Prevalence of *S. haematobium* by world area and estimated numbers of bladder cancer cases attributed to it (assumed relative risk, 5)

Area	Prevalence of <i>S. haematobium</i> (%)	Bladder cancer		
		Cases in 1990	Attributable cases	
			%	No.
Eastern Africa	29.2	5,519	54	3,000
Middle Africa	30.3	1,955	55	1,000
Northern Africa	11.3	12,663	31	3,900
Southern Africa	10.2	1,260	29	400
Western Africa	32.6	2,686	57	1500
Western Asia	1.2	7,439	5	370
Africa + Western Asia		31,500	32	10,200
Developing countries		123,167	8	10,200
Developed countries		156,957	0	
World		280,124	3	10,200

Prévalence de *S. haematobium*: [Utroska et al. 1989](#), du début des années 80

Risque relatif choisi : 5

Résultats vraisemblablement surestimés, en particulier pour 2015

Histoire naturelle des cancers induits par *S. haematobium* (CSh)

- Age de survenue

- 45/55 ans CSh *versus* 60/70 cancer non induit par *S. h*
- Nécessite 30 à 40 ans d'évolution

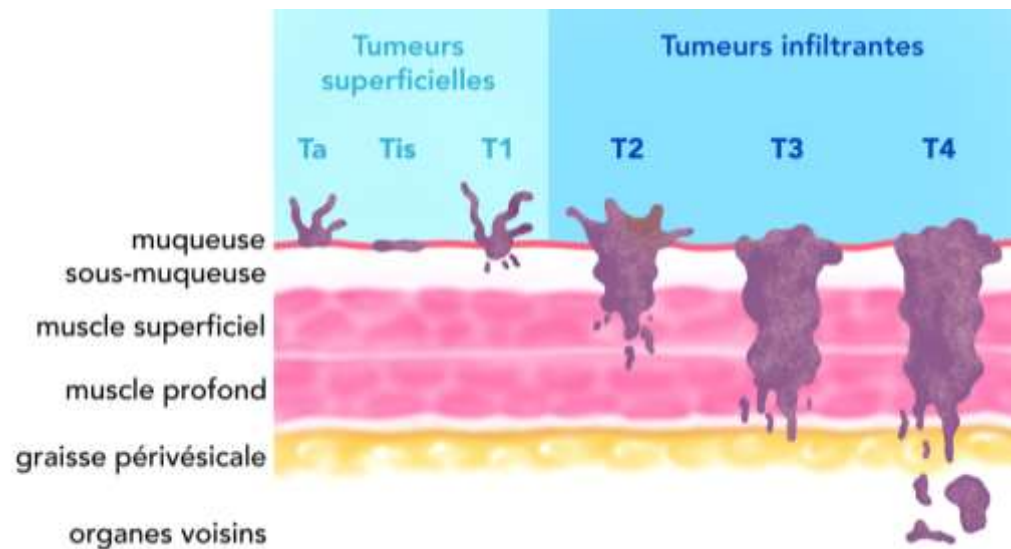
Urinary schistosomiasis	Cases No. (%)	Controls No. (%)	Odds ratios (95% CI) ^a	
			OR1	OR2
No history ^b	104 (54.7)	118 (63.1)	1 ^b -	1 ^b -
Age at first diagnosis (years)				
< 15	28 (14.7)	16 (8.6)	3.47 (1.6–7.4)	3.33 (1.4–7.7)
15–24	42 (22.1)	36 (19.3)	1.77 (1.0–3.1)	1.76 (0.9–3.4)
≥ 25	16 (8.4)	17 (9.1)	0.93 (0.4–2.1)	0.72 (0.3–1.7)
Time since first diagnosis (years)				
< 25	16 (8.4)	29 (15.5)	1.09 (0.5–2.4)	1.08 (0.5–2.5)
25–34	17 (8.9)	24 (12.8)	1.09 (0.5–2.3)	1.01 (0.4–2.3)
≥ 35	53 (27.9)	16 (8.6)	3.21 (1.7–6.1)	2.95 (1.5–6.0)

^aEstimates from multiple logistic regression equations including terms for OR1: age and sex; OR2: age, sex, education, smoking, history of urinary infections other than schistosomiasis and high-risk occupation. ^bReference category.

Bedwani et al. 1998

Histoire naturelle des cancers induits par *S. haematobium* (CSh)

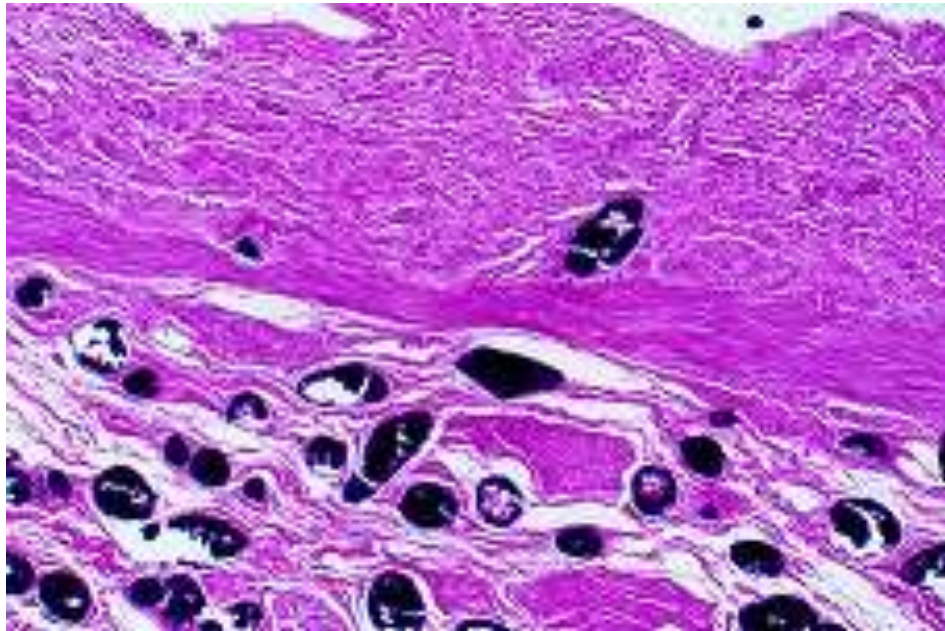
- Type : carcinome épidermoïde
- Traitement et pronostique : identique aux cancers urothéliaux



Comment *S. haematobium* induit-il le cancer?

Des œufs et des granulomes

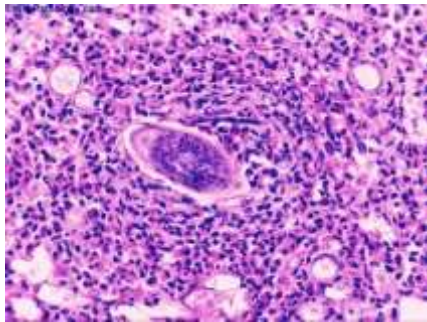
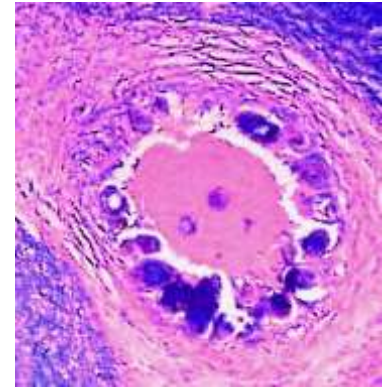
- Localisation des œufs : sous muqueuse (lamina propria)



Comment *S. haematobium* induit-il le cancer?

Des œufs et des granulomes

- Le granulome



Fibrose



Calcification

Réponse Th2 favorable pour le parasite et l'hôte

Boyett et al. 2014




Comment *S. haematobium* induit-il le cancer?

- **Action direct : peu probable mais....**
 - Pas d'action procarcinogène directe des œufs (étude *in vitro*).
 - Anomalies génétiques identiques dans les cancers induits ou non par *S. h.* [Armengol et al. 2007](#)
 - Nouveau modèle souris / RNA séquençage
 - Gènes pro-fibrose et pro-carcinogène surexprimés. [Ray et al. 2012](#)
- **Action indirecte : inflammation chronique.** [Grivennikov et al. 2010](#)
 - Séquence : inflammation - hyperplasie - métaplasie - dysplasie - carcinome.
 - Carcinome épidermoïde : infection urinaire chronique, sonde à demeure....

Comment *S. haematobium* induit-il le cancer?

- Co-facteur:

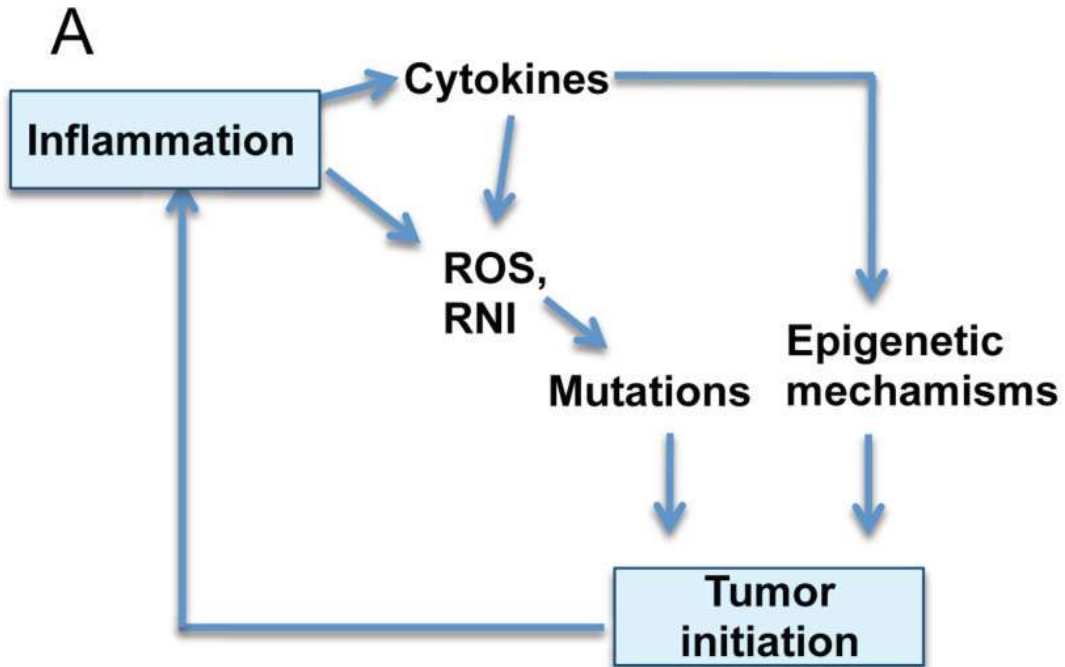
- 
- **Altération dynamique vésicale (fibrose – calcification)**
 - **Tolérance immunologique – IL10/TGFβ** *Salagame et al. 2013*
 - Infections bactériennes chroniques (nitrosamines)
 - Virus : HPV16

 - **Augmentation de la perméabilité de l'endothélium vésical**
 - Favorise le contact endothélium – urines *Boyett et al. 2014*

 - **Carence en Vitamine A** \Rightarrow **métaplasie (kératinisation)**
Liang et al 2005

Perspectives

- Séquençage complet du génome de *S. haematobium*.
Fenner et al. 2012
- Nouveau modèle souris de schistosomose urinaire à *S. haematobium*. *Fu et al . 2012*
- Cancer et PED
- Améliorer le contrôle de l'infection



Liens de causalité

Un faisceau d'arguments

- Etude cas / témoins

Pas d'influence du tabac sur l'incidence du carcinome épidermoïde

Table 8 Odds ratios of bladder cancer associated with a history of bilharzia and tobacco consumption

	Cases (494)	Controls ^a (4412)	OR (95% CI) ^b
Tobacco^c			
Non-smoker	142	1236	1
<15 g daily	98	782	1.0 (0.7–1.3)
≥15 g daily	25	160	1.4 (0.9–2.3)
Not specified	19	175	1.1 (0.7–1.9)

^a Excluding cancers of the esophagus (ICD 150), larynx (161), and lung (162).

^b OR adjusted for age group, time period, province, bilharzia, education, drinking and smoking habits.

^c Excludes ex-smoker category.

*** $P < 0.001$.

Parkin et al. 1994