

---

# 6

## Facteurs de susceptibilité génétique au cancer

Le développement d'un cancer est un processus multi-étape nécessitant la transformation d'une cellule normale en cellule pré-tumorale et/ou tumorale. Le nombre important de mutations retrouvées dans certaines cellules tumorales permet de faire l'hypothèse qu'une cellule tumorale acquiert une instabilité génétique liée à un dysfonctionnement des gènes impliqués dans la régulation du cycle cellulaire (« *gatekeepers* ») et/ou dans la régulation de la fidélité de l'information génétique (« *caretakers* ») (Kinzler et Vogelstein, 1997). Dans le premier cas, ce sont les proto-oncogènes ou les gènes suppresseurs de tumeurs qui ont perdu leur rôle régulateur normal. Dans le second cas, les gènes de réparation, au sens général du terme, n'assurent plus leur rôle de maintien de l'intégrité génétique. Ces notions sont souvent dérivées de l'étude de cancers familiaux qui ont permis de montrer l'existence de ces gènes. Ainsi, les syndromes de type rétinoblastome ou Li-Fraumeni, et les prédispositions familiales aux cancers du sein ou du côlon ont permis d'isoler et de caractériser certains gènes suppresseurs de tumeurs. Le *xeroderma pigmentosum* (déficience dans les enzymes de réparation par excision de nucléotides), le HNPCC (*Hereditary Non-Polyposis Colorectal Cancer* : déficience dans les enzymes de réparation des mésappariements), le syndrome de Bloom (déficience dans l'hélicase BLM assurant la fidélité de recombinaison), ont permis de caractériser les enzymes de réparation de l'ADN. Les cancers familiaux et les pathologies prédisposant fortement au cancer représentent environ 5 à 10 % de l'ensemble des cancers (Nagy et coll., 2004).

La majorité des formes communes de cancer (cancers sporadiques) résulte probablement des effets de multiples variants génétiques à effet modeste (*Single Nucleotide Polymorphisms*<sup>4</sup>, SNPs) et d'autres facteurs de risque (mode de vie, expositions professionnelles...). Ces SNPs peuvent avoir un impact important au niveau de la population si leur fréquence est élevée. Par exemple, 20 % des cas de cancer peuvent être attribués à un polymorphisme dont l'effet est faible (OR = 1,5) mais la prévalence élevée (50 % de la population). Cette part attribuable est la même que pour un gène conférant

---

4. Variant génétique dont la fréquence est d'au moins 1 % dans la population générale

un risque élevé (OR = 5) mais dont la prévalence est faible (5 % de la population) (Brennan, 2002).

## Associations SNPs-cancer

Un intérêt particulier a été tout d'abord donné aux SNPs de gènes impliqués dans le métabolisme des toxiques chimiques (conversion des toxiques en métabolites intermédiaires par des enzymes de phase I, essentiellement des cytochromes P450, et détoxification par des enzymes de phase II, telles les glutathion transférases et les N-acétyltransférases). D'autres gènes pouvant influencer le risque de cancer, par exemple ceux intervenant dans la réparation de l'ADN, l'immunité, le contrôle du cycle cellulaire, ou la dépendance aux toxiques, sont actuellement étudiés. Une liste préliminaire de ces gènes candidats est donnée dans le tableau 6.I.

**Tableau 6.I : Liste préliminaire de gènes candidats pouvant influencer le développement d'un cancer (d'après Brennan, 2002)**

Types de gène	Gènes
Métabolisme (Phase I)	CYP1A1, CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6, CYP2E1, ADH2, ADH3, MPO, mEH
Métabolisme (Phase II)	GSTM1, GSTT1, GSTP1, NAT1, NAT2, ALDH2, NQO1, SULT1A1, SOD2
Réparation de l'ADN	XRCC1, XRCC3, XPD, XPF, ERCC1
Fonction immunitaire	IL1A, IL1B, IL2, IL6, TNF, HLA class I/II
Contrôle du cycle cellulaire	TP53, HRAS
Dépendance à la nicotine et autres récepteurs	CYP2A6, DAT1, DRD2, DRD4, RARA

Les résultats de plusieurs centaines d'études épidémiologiques (essentiellement de type cas-témoins) sur divers cancers ont été publiés durant les 10 dernières années. En dépit de cet effort considérable, le bilan des connaissances acquises est assez décevant dans la mesure où les associations positives mises en évidence n'ont pas toujours été confirmées. La taille relativement faible des populations étudiées (généralement comprise entre 100 et 300 cas), et la puissance statistique insuffisante pour mettre en évidence des effets modestes (ORs inférieurs à 1,5), pourrait en partie expliquer la discordance des résultats. En effet, des estimations du nombre de sujets nécessaires pour détecter des ORs compris entre 1,2 et 1,5 avec une puissance statistique de 80 %, indiquent que 500 à 2 000 cas (et un nombre égal de témoins) sont nécessaires lorsque la prévalence de l'exposition au facteur étudié (polymorphisme génétique par exemple) est de 50 % dans la population générale (figure 6.1) (Brennan, 2002).

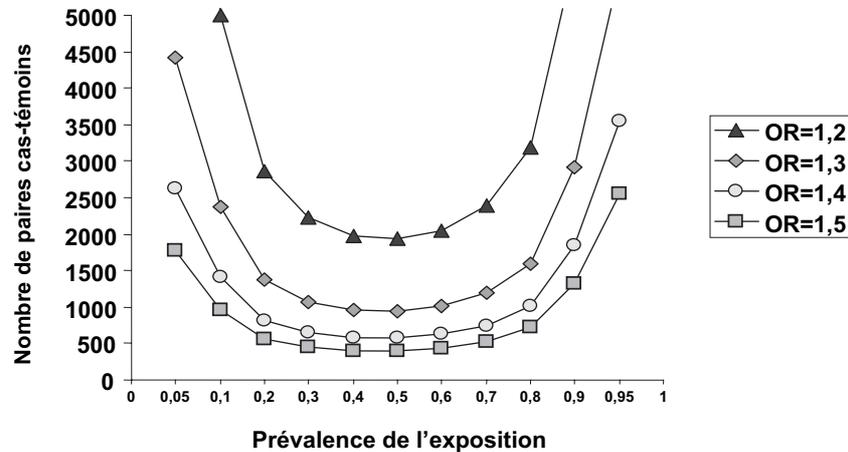


Figure 6.1 : Tailles d'échantillons nécessaires à la mise en évidence d'OR faibles ( $\leq 1,5$ ) en fonction de la prévalence de l'exposition (puissance = 0,80,  $\alpha = 0,05$ )

De nombreuses synthèses (revues systématiques de la littérature et méta-analyses d'études publiées) ont été réalisées afin d'évaluer la relation entre des SNPs spécifiques et certains cancers (Houlston et Peto, 2004). Peu d'entre elles ont cependant permis de mettre en évidence des associations significatives (cancer du sein et CYP2C19-(TTTA)<sub>12</sub>, GSTP1-Ile105Val et TP53-Arg72Pro ; cancer du côlon et APC-I130K, MTHFR-Ala677Val et HRAS-VNTR ; cancer de la vessie et NAT2-*slow* acétylateur et délétion de GSTM1 ; cancer du poumon et délétion de GSTM1) (tableau 6.II).

Tableau 6.II : Associations significatives SNPs - cancer mises en évidence dans des synthèses d'études (d'après Houlston et Peto, 2004)

Cancer	Polymorphisme	OR [IC à 95 %]	Nombre d'études	Total cas	Référence
Colorectal	APC I130K	1,77 [1,30-2,41]	3	670	Houlston et Tomlinson, 2001
	HRAS1-VNTR	2,50 [1,54-4,05]	5	394	Houlston et Tomlinson, 2001
	MTHFR Ala677Val	0,77 [0,64-0,93]	4	1 949	Houlston et Tomlinson, 2001
Sein	CYP19(TTTA) <sub>12</sub>	2,33 [1,36-4,17]	3	1 404	Dunning et coll., 1999
	GSTP1 Ile105Val	1,60 [1,08-2,39]	2	172	Dunning et coll., 1999
	TP53 Arg72Pro	1,27 [1,02-1,59]	3	412	Dunning et coll., 1999
Vessie	NAT2	1,4 [1,2-1,6]	22	2 496	Marcus et coll., 2000
	GSTM1 délétion	1,44 [1,23-1,68]	17	2 149	Engel et coll., 2002
Poumon	GSTM1 délétion	1,17 [1,07-1,27]	43	7 463	Benhamou et coll., 2002

## Interactions gène-environnement

La prise en compte de facteurs génétiques dans l'étude des associations cancer-environnement pourrait conduire à identifier des niveaux de risque différents dans des sous-groupes d'individus exposés. Un exemple bien documenté est celui du risque de cancer de la vessie et de l'exposition aux amines aromatiques en fonction du génotype NAT2 (acétylateurs rapides et acétylateurs lents). Des différences de risque de cancer ont été observées selon le génotype NAT2 ; aussi, la non prise en compte de ce facteur génétique dans l'étude de la relation cancer de la vessie-amines aromatiques conduit à l'estimation d'un risque moyen et donc dilué. Une revue récente de la littérature (Kelada et coll., 2004) indique qu'un certain nombre de polymorphismes génétiques pourrait avoir un effet modificateur sur le risque de cancer associé à des expositions environnementales ou professionnelles (tableau 6.III).

**Tableau 6.III : SNPs pouvant avoir un effet modificateur sur le risque de cancer associé à des expositions environnementales ou professionnelles (d'après Kelada et coll., 2004)**

Exposition	Cancer	Gène(s)
Alcool	Œsophage	ALDH2
Aflatoxine B1	Foie	GSTM1, EPHX1
Amines hétérocycliques	Colon	NAT2
	Sein	NAT2, SULT1A1
Amines aromatiques (industrie des teintures)	Vessie	NAT2
Solvants halogénés (ex, TCE)	Rein	GSTT1
Pollution (HPAs)	Poumon	GSTM1
Radiations solaires (UV)	Peau (BCC)	XPB
Tabac	Poumon	CYP1A1, GSTM1, NAT1, NAT2, EPHX1, XRCC1
	Vessie	CYP1A2, NAT2, GSTM1
Tabac passif	Poumon	GSTM1

Il est cependant nécessaire de noter que ces études d'interactions (entre deux facteurs génétiques ou entre un facteur génétique et un facteur d'environnement) nécessitent généralement des effectifs très importants, de l'ordre de plusieurs milliers de cas et de témoins.

Les calculs permettant d'évaluer les interactions entre deux facteurs dichotomiques (présent/absent) sont donnés dans le tableau 6.IV, selon que les études portent sur des cas et des témoins ou sur des cas uniquement (Botto et Khoury, 2004).

**Tableau 6.IV : Calculs permettant d'évaluer les interactions entre deux facteurs dichotomiques (d'après Botto et Khoury, 2004)**

G	E	Cas	Témoins	OR		Contraste	Information principale
+	+	a	b	ah/bg	A	A versus D	Effet conjoint de G et E versus rien
+	-	c	d	ch/dg	B	B versus D	G seul versus rien
-	+	e	f	eh/fg	C	C versus D	E seul versus rien
-	-	g	h	1	D		Référence

Autres mesures	OR	Information principale
OR chez les cas	ag/ce	Déviations par rapport à un modèle multiplicatif d'interaction
OR chez témoins	bh/df	Indépendance des facteurs E and G dans la population
Interaction multiplicative	A/(B*C)	Déviations par rapport à un modèle multiplicatif
Interaction additive	A - (B + C - 1)	Déviations par rapport à un modèle additif

G : facteur génétique dichotomique (présent/absent)

E : facteur environnemental dichotomique (présent/absent)

**En conclusion**, les études réalisées jusqu'à présent ont généralement analysé un nombre relativement restreint de polymorphismes. Les avancées récentes dans l'identification de nouveaux variants et dans les techniques de génotypage à haut-débit devraient faciliter l'analyse simultanée d'un grand nombre de polymorphismes au sein d'un même gène et de multiples gènes au sein d'un même « *pathway* ». Cependant, l'étude simultanée d'un grand nombre de polymorphismes nécessite des tailles d'échantillons considérables, de plus, la quantité importante de données génotypiques ainsi générées nécessite que de nouvelles méthodologies statistiques soient développées.

## BIBLIOGRAPHIE

BENHAMOU S, LEE WJ, ALEXANDRIE AK, BOFFETTA P, BOUCHARDY C, et coll. Meta-and pooled analyses of the effects of glutathione S-transferase M1 polymorphisms and smoking on lung cancer risk. *Carcinogenesis* 2002, 23 : 1343-1350

BOTTO LD, KHOURY MJ. Facing the challenge of complex genotypes and gene-environment interaction : the basic epidemiologic units in case-control and case-only designs. In : Human Genome Epidemiology. KHOURY MJ, LITTLE J, BURKE W eds. Oxford University Press, 2004 : 111-126

BRENNAN P. Gene-environment interaction and aetiology of cancer : what does it mean and how can we measure it ? *Carcinogenesis* 2002, 23 : 381-387

- DUNNING AM, HEALEY CS, PHAROAH PD, TEARE MD, PONDER BA, EASTON DF. A systematic review of genetic polymorphisms and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 843-854
- ENGEL LS, TAIOLI E, PFEIFFER R, GARCIA-CLOSAS M, MARCUS P, et coll. Pooled analysis and meta-analysis of glutathione S-transferase M1 and bladder cancer : a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2002, **156** : 95-109
- HOULSTON RS, PETO J. The search for low-penetrance cancer susceptibility alleles. *Oncogene* 2004, **23** : 6471-6476
- HOULSTON RS, TOMLINSON IP. Polymorphisms and colorectal tumor risk. *Gastroenterology* 2001, **121** : 282-301
- KELADA SN, EATON DL, WANG SS, ROTHMAN NR, KHOURY MJ. Applications of human genome epidemiology to environmental health. In : Human Genome Epidemiology. KHOURY MJ, LITTLE J, BURKE W eds. Oxford University Press, 2004 : 145-167
- KINZLER KW, VOGELSTEIN B. Cancer-susceptibility genes. Gatekeepers and caretakers. *Nature* 1997, **386** : 762-763
- MARCUS PM, VINEIS P, ROTHMAN N. NAT2 slow acetylation and bladder cancer risk : a meta-analysis of 22 case-control studies conducted in the general population. *Pharmacogenetics* 2000, **10** : 115-122
- NAGY R, SWEET K, ENG C. Highly penetrant hereditary cancer syndromes. *Oncogene* 2004, **23** : 6445-6470