

3

Polymorphismes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques, tabac et cancer : bilan des données épidémiologiques

Les cancers liés au tabac sont essentiellement les cancers du poumon, des voies aéro-digestives supérieures (VADS) et de la vessie. En France, le cancer du poumon est de loin celui qui entraîne le plus grand nombre de décès chez l'homme (25 % des décès par cancer en 1995) ; les cancers des VADS (cavité buccale, pharynx, larynx, œsophage) représentent 13 % des décès par cancer et le cancer de la vessie environ 4 % (Ménégoz et Chérié-Challine, 1997). Chez la femme, les cancers du poumon, des VADS et de la vessie représentent respectivement 6 %, 9 % et 2 % des décès par cancer.

À niveau égal de consommation de tabac, certains fumeurs développeront ces types de cancers et d'autres n'en seront jamais atteints. Des facteurs génétiques pourraient expliquer cette différence de risque vis-à-vis de l'exposition au tabac. Certains de ces facteurs peuvent être étudiés grâce à l'analyse du polymorphisme de gènes codant les enzymes impliquées dans le métabolisme des cancérogènes. Ces polymorphismes peuvent être étudiés aisément en population par des tests de génotypage, déterminant chez un individu l'assortiment des allèles (génotype) du gène codant l'enzyme d'intérêt ou par des tests de phénotypage (en mesurant l'activité enzymatique d'un individu, *in vivo* grâce à l'étude pharmacocinétique de médicaments traceurs spécifiques, ou *in vitro* sur les lymphocytes). Certaines difficultés sont inhérentes aux tests de phénotypage : en particulier, l'activité enzymatique peut être modifiée par la prise concomitante de médicaments faisant intervenir dans leur métabolisme la même enzyme que celle impliquée dans celui du médicament traceur, ou par des difficultés expérimentales pour les tests *in vitro*. Plusieurs polymorphismes génétiques sont à l'heure actuelle bien identifiés et leurs effets sur les risques de cancer ont fait l'objet d'un certain nombre d'études épidémiologiques.

Polymorphismes génétiques et cancers liés au tabac

Les associations potentielles entre certains cancers et les polymorphismes génétiques des cytochromes P450 CYP1A1, 1A2, 2D6 et 2E1, des glutathion S-transférases GSTM1 et GSTT1, et des N-acétyltransférases NAT1 et NAT2 ont été récemment évaluées dans une monographie scientifique du Centre international de recherche sur le cancer (d'Errico et coll., 1999). Pour chaque association, les auteurs ont effectué une méta-analyse des études épidémiologiques publiées jusqu'en mai 1997, basée sur des *odds ratio* (OR) publiés ou recalculés à partir des données de chaque étude. L'association entre un polymorphisme spécifique et une localisation de cancer, évaluée en combinant l'ensemble des études, est exprimée par un « méta-OR » et un intervalle de confiance à 95 %. Les caractéristiques des études cas-témoins évaluant les associations entre ces polymorphismes et les cancers du poumon, de la vessie et du larynx (cancers les plus fréquemment étudiés) sont présentées dans les tableaux 3.I à 3.III.

Cancer du poumon et polymorphisme du gène *CYP1A1*

La prévalence du polymorphisme *MspI* (présent dans les allèles *CYP1A1*2A* et *CYP1A1*2B*) diffère selon les populations : chez les Asiatiques, environ 10 % des individus sont homozygotes pour l'allèle variant ou allèle modifié (MM) et 40 % sont hétérozygotes, alors que ces fréquences sont respectivement d'environ 0,5-5 % et 20 % dans les autres populations. Les risques de cancer du poumon ont donc été estimés pour les homozygotes pour l'allèle variant (MM) par rapport aux hétérozygotes et homozygotes pour l'allèle sauvage ou *wild-type* (WM + WW) chez les Asiatiques, et pour les (MM + WM) *versus* WW dans les autres populations.

Populations asiatiques

L'effet de ce polymorphisme sur le risque de cancer du poumon a été évalué dans 5 études cas-témoins (voir d'Errico et coll., 1999 pour références). Quatre de ces études ont inclus des cas incidents et toutes ont inclus des témoins sains. Les informations concernant l'exposition au tabac étaient disponibles pour les cas et les témoins dans 4 études. L'histologie a été prise en compte dans l'ensemble des études. Enfin, une seule étude avait une puissance ≥ 80 % (pour un OR ≥ 2 et $\alpha = 0,05$) pour détecter une différence de risque chez les MM par rapport aux WM + WW.

Globalement, le génotype MM est associé à une augmentation de risque de cancer du poumon [méta-OR = 1,73 (1,30-2,31)], en particulier pour les carcinomes épidermoïdes [4 études, méta-OR = 2,08 (1,44-3,01)] et les carcinomes à petites cellules [4 études, méta-OR = 1,82 (1,02-3,26)]. Le risque varie selon l'intensité de l'exposition au tabac : il est égal à 2,41 (1,32-4,41) chez les petits fumeurs et proche de 1 chez les grands fumeurs.

Tableau 3.1 : Caractéristiques des études épidémiologiques sur le cancer du poumon et certains polymorphismes génétiques (d'après d'Errico et coll., 1999)

| Polymorphisme génétique | Nombre d'études | Population | Cas | Témoins | Exposition | Covariables | Puissance (%) |
|----------------------------|-----------------|--|----------------------------------|------------|--|---|---------------|
| <i>CYP1A1</i> | | | | | | | |
| <i>MspI</i> | 10 | Non asiatique | Incidents (9) Prévalents (1) | Sains (6) | Tabac : Cas et témoins (4), cas (3) Professions (3) | Âge (4), sexe (5), ethnique (10), histologie (10), thérapie (2) | > 80 (3) |
| | 5 | Asiatique | Incidents (4) | Sains (5) | Tabac : Cas et témoins (4) Professions (1) | Sexe (1), histologie (5), thérapie (0) | > 80 (1) |
| Exon 7 | 5 | Non asiatique | Incidents (5) | Sains (2) | Tabac : Cas et témoins (2), cas (1) Professions (2) | Âge (3), sexe (4), ethnique (5), histologie (4), thérapie (1) | > 80 (0) |
| | 3 | Asiatique | Incidents (3) | Sains (3) | Tabac : Cas et témoins (2) Professions (1) | Sexe (1), ethnique (3), histologie (3), thérapie (0) | > 80 (0) |
| AHH | 17 | Caucasienne (6), asiatique (3), mixte (1), ? (7) | Incidents (10) Prévalents (7) | Sains (7) | Tabac : Cas et témoins (7) | Âge (4), sexe (1), ethnique (10), histologie (3), thérapie (8) | |
| <i>CYP2D6</i> ¹ | 16 | Caucasienne (15), mixte (1) | Incidents (9) Prévalents (7) | Sains (9) | Tabac : Cas et témoins (9), cas (1) Professions (5), alcool (1) | Âge (7), sexe (6), ethnique (16), histologie (14), thérapie (8) | > 80 (0) |
| <i>CYP2E1</i> | | | | | | | |
| <i>DraI</i> | 4 | Caucasienne (2) asiatique (1), mixte (1) | Incidents (2) | Sains (3) | Tabac : Cas et témoins (2), cas (1) Amiante (1) | Âge (1), sexe (1), ethnique (4), histologie (3), thérapie (1) | > 80 (1) |
| <i>RsaI/PstI</i> | 7 | Caucasienne (1), asiatique (2), mixte (3), ? (1) | Incidents (5) | Sains (5) | Tabac : Cas et témoins (6) Amiante (1) | Âge (3), sexe (4), ethnique (6), histologie (4), thérapie (2) | > 80 (2) |
| <i>GSTM1</i> ² | 22 | Caucasienne (13), asiatique (6), ? (3) | Incidents (18) Prévalents (4) | Sains (18) | Tabac : Cas et témoins (15) Professions (4), alcool (1) | Âge (9), sexe (11), histologie (14), ethnique (19), thérapie (5) | > 80 (11) |
| <i>GSTT1</i> | 2 | Caucasienne (1), ? (1) | Incidents (2) | Sains (1) | Tabac : Cas et témoins (2) | Âge (1), sexe (1), ethnique (1), histologie (1), thérapie (1) | > 80 (0) |
| <i>NAT2</i> ³ | 6 | Caucasienne (4) asiatique (1) | Incidents (3) Prévalents (3) | Sains (4) | Tabac : Cas et témoins (2), cas (2) | Âge (3), ethnique (6), histologie (6), thérapie (2) | > 80 (3) |

CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; AHH : *aromatic hydrocarbon hydroxylase* ; GST : glutathion S-transférase ; NAT : N-acétyl transférase

¹ Études phénotypiques (7), études génotypiques (9) ; ² Études phénotypiques (3), études génotypiques (19) ; ³ Études phénotypiques (2), études génotypiques (4) ; (n) : nombre d'études

Tableau 3.II : Caractéristiques des études épidémiologiques sur le cancer de la vessie et certains polymorphismes génétiques (d'après d'Errico et coll., 1999)

| Polymorphisme génétique | Nombre d'études | Population | Cas | Témoins | Exposition | Covariables | Puissance (%) |
|----------------------------|-----------------|--|--|-----------|--|---|---------------|
| <i>CYP1A1</i> | | | | | | | |
| <i>MspI</i> Exon 7 | 1 | Caucasienne | Incidents et prévalents | Hôpitaux | Tabac : cas et témoins Professions | Âge, sexe, ethnologie, histologie | 96,2 64,7 |
| AHH | 1 | Caucasienne | Prévalents | Sains | - | Ethnie | 19,6 |
| <i>CYP2D6</i> ¹ | 9 | Caucasienne (5), asiatique (2), ? (1) | Incidents (1) Prévalents (8) | Sains (4) | Tabac : cas et témoins (4) Professions (4), alcool (2) | Âge (4), sexe (5), ethnologie (8), histologie (5), thérapie (4) | > 80 (0) |
| <i>CYP2E1</i> | | | | | | | |
| <i>DraI</i> | 1 | Caucasienne | Incidents et prévalents | Hôpitaux | Tabac : cas et témoins Professions | Âge, sexe, ethnologie, histologie | 88,6 |
| <i>RsaI/PstI</i> | 2 | Caucasienne (2) | Incidents et prévalents (1) Prévalents (1) | Sains (1) | Tabac : cas et témoins (1) Professions (1) | Âge (1), sexe (1), ethnologie (2), histologie (1), thérapie (0) | > 80 (0) |
| <i>GSTM1</i> ² | 12 | Caucasienne (9), asiatique (3), ? (2) | Incidents et prévalents (5) Prévalents (7) | Sains (8) | Tabac : cas et témoins (5), cas (2) Professions (4) | Âge (5), sexe (4), ethnologie (11), histologie (7), thérapie (1) | > 80 (5) |
| <i>GSTT1</i> | 2 | Caucasienne (2) | Incidents (1) Prévalents (1) | Sains (1) | Tabac : cas et témoins (1), cas (1) | Âge (1), sexe (1), ethnologie (2), histologie (1), thérapie (0) | > 80 (1) |
| <i>NAT2</i> ³ | 16 | Caucasienne (13), asiatique (3) | Incidents et prévalents (3) Prévalents (13) | Sains (8) | Tabac : cas et témoins (5), cas (5) Professions (6), alcool (1) | Âge (9), sexe (8), ethnologie (16), histologie (8), thérapie (9) | > 80 (3) |

CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; AHH : *aromatic hydrocarbon hydroxylase* ; GST : glutathion *S*-transférase ; NAT : *N*-acétyl transférase

¹ Études phénotypiques (4), études génotypiques (4) ; ² Études phénotypiques (1), études génotypiques (11) ; ³ Études phénotypiques (12), études génotypiques (4) ; (n) : nombre d'études

Tableau 3.III : Caractéristiques des études épidémiologiques sur le cancer du larynx et certains polymorphismes génétiques (d'après d'Errico et coll., 1999)

| Polymorphisme génétique | Nombre d'études | Population | Cas | Témoins | Exposition | Covariables | Puissance (%) |
|----------------------------|-----------------|--|---------------------------------|-----------|----------------------------------|--|---------------|
| <i>CYP1A1</i> | | | | | | | |
| <i>MspI</i> | 1 | Caucasienne | Prévalents | Sains | - | Ethnie | 62,8 |
| AHH | 2 | Caucasienne (1), ? (1) | Prévalents (2) | Sains (2) | Tabac : cas (1) | Âge (2), ethnie (1) | > 80 (0) |
| <i>CYP2D6</i> ¹ | 2 | Caucasienne (2) | Incidents (1) Prévalents (1) | Sains (1) | Tabac : cas et témoins (2) | Âge (1), sexe (1), ethnie (2), histologie (2), thérapie (1) | > 80 (0) |
| <i>CYP2E1</i> | | | | | | | |
| <i>RsaI/PstI</i> | 1 | Caucasienne | Prévalents | Sains | Tabac : cas et témoins alcool | Ethnie, histologie | |
| <i>GSTM1</i> ² | 4 | Caucasienne (2), asiatique (1), mixte (1) | Incidents (2) | Sains (4) | Tabac : cas et témoins (2) | Âge (2), sexe (1), ethnie (3), histologie (3), thérapie (0) | > 80 (1) |
| <i>GSTT1</i> | 2 | Caucasienne (1), mixte (1) | Incidents (1) Prévalents (1) | Sains (2) | - | Ethnie (1) | > 80 (0) |
| <i>NAT2</i> ³ | 1 | Caucasienne | Incidents | Hôpitaux | - | Ethnie | 95,8 |

CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; AHH : *aromatic hydrocarbon hydroxylase* ; GST : glutathion S-transférase ; NAT : N-acétyl transférase

¹ Études phénotypiques (1), études génotypiques (1) ; ² Études phénotypiques (1), études génotypiques (3) ; ³ Étude génotypique ; (n) : nombre d'études

Autres populations

Au total, 10 études cas-témoins sur le polymorphisme *MspI* ont été réalisées (voir d'Errico et coll., 1999 pour références). Toutes ces études sauf une ont inclus des cas incidents et un groupe de témoins sains a été inclus dans 6 études. Les informations concernant l'exposition au tabac n'étaient disponibles à la fois pour les cas et les témoins que dans 4 études et pour les cas seulement dans 3 études. Les covariables prises en compte étaient l'ethnie (10 études), l'âge (4 études), le sexe (5 études) et l'histologie (10 études). Trois études avaient une puissance $\geq 80\%$ (pour un $OR \geq 2$ et $\alpha = 0,05$) pour détecter une différence de risque chez les MM + WM par rapport aux WW.

Globalement, le risque associé aux génotypes MM + WM n'est pas significativement augmenté [méta-OR = 1,05 (0,87-1,28)]. Ce polymorphisme pourrait être associé à un risque un peu plus élevé pour les carcinomes épidermoïdes [7 études, méta-OR = 1,26 (0,95-1,66)] et chez les petits fumeurs [3 études, méta-OR = 1,51 (0,72-3,15)].

Cancer du poumon et activité AHH (*aryl hydrocarbon hydroxylase*)

Plusieurs auteurs ont recherché une association entre l'activité AHH, dépendante du CYP1A1, et les polymorphismes génétiques des gènes *CYP1A1* et *AhR* (*aryl hydrocarbon receptor*). À l'heure actuelle, les variations d'activité AHH ne semblent pas être liées à ces polymorphismes.

Au total, l'activité AHH a fait l'objet de 17 études cas-témoins sur le cancer du poumon (voir d'Errico et coll., 1999 pour références). L'origine ethnique des individus n'était pas précisée dans 7 de ces études. Dix études ont inclus des cas incidents et 7 études comportaient un groupe de témoins sains. L'exposition au tabac chez les cas et chez les témoins a été recueillie dans 7 études. Les covariables prises en compte étaient l'âge (4 études), le sexe (1 étude), l'ethnie (10 études) et l'histologie (3 études). Les médicaments administrés ont été précisés dans 8 études.

Dans 11 études, une augmentation significative du risque associé au phénotype inductible a été observée, suggérant ainsi l'existence d'une association entre l'activité AHH et le cancer du poumon.

Cancer du poumon et polymorphisme du gène *CYP2D6*

Il existe de larges variations interindividuelles du métabolisme de la débrisoquine (médicament anti-hypertenseur), dépendant du cytochrome P450D6, permettant de classer les individus en métaboliseurs lents (*poor metabolizers*, PM) ou métaboliseurs rapides (*extensive metabolizers*, EM) selon leur capacité d'hydroxylation de ce médicament. Ce polymorphisme génétique est caractérisé par la faible capacité à métaboliser la débrisoquine chez 5 % à 10 % des sujets d'origine caucasienne.

Le polymorphisme du gène *CYP2D6* a fait l'objet de 16 études cas-témoins sur le cancer du poumon (voir d'Errico et coll., 1999 pour références). Toutes les études sauf une ont été réalisées dans des populations caucasiennes. Des cas prévalents ont été inclus dans 7 d'entre elles. Plus de la moitié des études comportent des témoins sains (9 études) et utilisent des techniques de phénotypage (9 études). Les covariables prises en compte étaient l'ethnie (16 études), l'âge (7 études), le sexe (6 études) et l'histologie (14 études). Les informations concernant l'exposition au tabac n'étaient disponibles à la fois pour les cas et les témoins que dans 9 études et pour les cas seulement dans 1 étude. Les traitements médicamenteux administrés ont été recueillis dans 8 études. Enfin, sur les 15 études pour lesquelles un calcul de puissance a pu être effectué, aucune n'avait une puissance $\geq 80\%$ (pour un $OR \geq 2$ et $\alpha = 0,05$) pour détecter une différence de risque entre les métaboliseurs rapides (EM) et intermédiaires (IM) par rapport aux métaboliseurs lents (PM).

Le risque associé au phénotype/génotype (EM + IM) était supérieur à 1 dans 12 des 16 études réalisées [méta-OR = 1,26 (1,01-1,58)]. Les résultats diffèrent selon les techniques utilisées : les études phénotypiques mettent en évidence une augmentation de risque associée au phénotype métaboliseur rapide [8 études, méta-OR = 1,33 (0,98-1,80)] alors qu'aucune association n'est observée dans les études génotypiques [7 études, méta-OR = 1,10 (0,79-1,55)]. L'effet du phénotype EM sur le risque de cancer n'est pas significativement modifié par l'intensité de l'exposition au tabac (4 études, OR = 0,75 (0,37-1,50) chez les petits fumeurs et OR = 1,13 (0,56-2,28) pour les grands fumeurs). Enfin, chez les fumeurs, le risque semble diminuer pour les adénocarcinomes [3 études, méta-OR = 0,51 (0,26-1,00)] et augmenter pour les carcinomes épidermoïdes ou à petites cellules [3 études, méta-OR = 1,52 (0,71-3,27)].

Cancer du poumon et polymorphisme du gène *GSTM1*

Au total, 22 études cas-témoins ont été publiées (voir d'Errico et coll., 1999 pour références). La majorité de ces études inclut des cas incidents (18 études) et au moins un groupe de témoins sains (18 études). L'exposition au tabac n'a pas été systématiquement recueillie. Cette information n'était disponible à la fois pour les cas et les témoins que dans 15 études. Les covariables les plus souvent prises en compte dans l'analyse étaient l'ethnie, l'âge, le sexe et l'histologie. Enfin, seules 11 études avaient une puissance statistique d'au moins 80 % pour détecter un risque de cancer du poumon associé à la délétion du gène *GSTM1* au moins égal à 2 ($\alpha = 0,05$).

Globalement, une faible augmentation du risque de cancer du poumon pourrait être associée à la délétion du gène *GSTM1* [méta-OR = 1,34 (1,21-1,48)]. Chez les Caucasiens, les risques de cancer sont pour la plupart proches de 1 [13 études, méta-OR = 1,21 (1,06-1,39)]. Chez les Asiatiques, les résultats sont moins hétérogènes et l'augmentation de risque de cancer du poumon est plus importante [6 études, méta-OR = 1,45 (1,23-1,70)], en particulier pour

les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes à petites cellules [méta-OR = 1,66 (1,29-2,12)]. Enfin, l'effet du polymorphisme *GSTM1* pourrait être plus marqué chez les grands fumeurs [méta-OR = 1,98 (1,41-2,78)] que chez les petits fumeurs [méta-OR = 1,24 (0,87-1,77)].

Cancer du poumon et autres polymorphismes

Le risque de cancer du poumon ne semble pas être associé au polymorphisme du gène *NAT2*. Les résultats des 5 études publiées (voir d'Errico et coll., 1999 pour références) sont en fait contradictoires : une augmentation du risque chez les « acétyleurs lents » est suggérée dans trois études et à l'inverse une diminution du risque est rapportée dans 2 autres études.

Une diminution du risque de cancer, non significative, est suggérée chez les individus porteurs de l'allèle variant *CYP2E1 RsaI/PstI* ou *CYP2E1*5B* [7 études, méta-OR pour les génotypes WM + MM = 0,82 (0,67-1,01), en particulier pour les carcinomes épidermoïdes ou à petites cellules : méta-OR = 0,73 (0,50-1,06)]. Le polymorphisme *DraI* (*CYP2E1*6*) ne semble pas être associé au cancer du poumon [4 études, méta-OR = 1,04 (0,73-1,44)] pour les génotypes WM + MM) (voir d'Errico et coll., 1999 pour références).

Enfin, les données concernant les polymorphismes des gènes *CYP1A2*, *GSTM3*, *GSTT1* et *NAT1* sont à l'heure actuelle insuffisantes pour permettre une évaluation de leurs effets sur le risque de cancer du poumon.

Cancer de la vessie et polymorphisme du gène *CYP2D6*

Le polymorphisme du gène *CYP2D6* a fait l'objet de 9 études cas-témoins sur le cancer de la vessie (voir d'Errico et coll., 1999 pour références). Toutes ces études sauf 1 incluent uniquement des cas prévalents. Quatre études comportent au moins un groupe de témoins sains et 5 études utilisent des techniques de phénotypage. Les informations concernant l'exposition au tabac n'étaient disponibles pour les cas et les témoins que dans 4 études. Les covariables prises en compte dans l'analyse étaient l'ethnie (8 études), l'âge (4 études), le sexe (5 études) et l'histologie (5 études). Les traitements médicamenteux administrés ont été évalués dans 4 études. Enfin, sur les 8 études pour lesquelles un calcul de puissance a pu être effectué, aucune n'avait une puissance $\geq 80\%$ (pour un OR ≥ 2 et $= 0,05$) pour détecter une différence de risque entre les métaboliseurs homozygotes rapides (EM) et hétérozygotes (IM) par rapport aux métaboliseurs homozygotes lents (PM).

Aucune association n'a été mise en évidence entre le cancer de la vessie et le polymorphisme du gène *CYP2D6* sur l'ensemble des études [méta-OR = 1,12 (0,77-1,64)]. Ce résultat n'est modifié ni chez les Caucasiens [5 études, méta-OR = 1,14 (0,78-1,69)], ni chez les Asiatiques [2 études, méta-OR = 0,65 (0,09-4,61)], ni dans les études génotypiques [4 études, méta-OR = 1,03 (0,68-1,56)].

Cancer de la vessie et polymorphisme du gène *GSTM1*

Au total, 12 études cas-témoins ont été publiées (voir d'Errico et coll., 1999 pour références). Sept de ces études incluent uniquement des cas prévalents et cinq autres à la fois des cas prévalents et des cas incidents. La majorité des études comporte au moins un groupe de témoins sains (8 études). Les informations concernant l'exposition au tabac n'étaient disponibles que dans 7 études (à la fois pour les cas et les témoins dans 5 études, pour les cas seulement dans 2 autres études). Les covariables prises en compte dans l'analyse étaient l'ethnie (11 études), l'âge (5 études), le sexe (4 études) et l'histologie (11 études). Seules 5 études avaient une puissance statistique d'au moins 80 % pour détecter un risque de cancer de la vessie associé à la délétion du gène *GSTM1* au moins égal à 2 ($\alpha = 0,05$).

Globalement, une augmentation de risque de cancer de la vessie pourrait être associée à la délétion du gène *GSTM1* dans les diverses populations. Chez les Caucasiens, les résultats des 11 études cas-témoins étaient cependant trop hétérogènes pour être combinés. Cette hétérogénéité était réduite lorsque la méta-analyse était limitée aux carcinomes à cellules de type transitionnel [4 études, méta-OR = 1,68 (1,30-2,19)]. Chez les Asiatiques, le méta-OR, calculé à partir de 3 études, était égal à 1,77 (1,09-2,91).

Cancer de la vessie et polymorphisme du gène *NAT2*

L'influence du gène *NAT2* sur le risque de cancer de la vessie a été étudiée dans 16 études cas-témoins (voir d'Errico et coll., 1999 pour références). La majorité de ces études inclut uniquement des cas prévalents (13 études), comporte au moins un groupe de témoins sains (8 études) et utilise des techniques de phénotypage (12 études). Les informations concernant l'exposition au tabac n'étaient disponibles à la fois pour les cas et les témoins que dans 5 études, et pour les cas seulement dans 5 autres études. Les covariables prises en compte dans l'analyse étaient l'ethnie (16 études), l'âge (9 études), le sexe (8 études) et l'histologie (8 études). Seules 9 études ont pris en compte les traitements médicamenteux administrés lors du test de phénotypage et donc susceptibles d'interférer avec le test. Enfin, 3 études seulement avaient une puissance statistique d'au moins 80 % pour détecter un risque de cancer de la vessie associé au phénotype/génotype « acétyleur lent » au moins égal à 2 ($\alpha = 0,05$).

Chez les Caucasiens, le risque associé au phénotype/génotype *NAT2* « acétyleur lent » était supérieur à 1 dans 11 des 13 études réalisées [méta-OR = 1,41 (1,23-1,61)], et de même amplitude dans les études ayant utilisé des techniques de phénotypage [10 études, méta-OR = 1,38 (1,14-1,67)] ou de génotypage [3 études, méta-OR = 1,44 (1,18-1,75)]. En revanche, un OR inférieur à 1 a été observé dans les 3 études mesurant l'activité enzymatique *NAT2* dans des populations asiatiques [méta-OR = 0,81 (0,44-1,53)].

Cancer de la vessie et autres polymorphismes

Les données disponibles sont actuellement insuffisantes pour permettre une évaluation correcte des risques de cancer de la vessie associés aux polymorphismes des gènes *CYP1A1*2A* et *CYP1A1*2B*, *CYP1A2*, *CYP2E1*5B* et *CYP2E1*6*, *GSTM3*, *GSTT1* et *NAT1*. Le risque pourrait cependant être augmenté chez les individus ayant une activité *CYP1A2* élevée ou chez ceux qui sont porteurs du gène *GSTT1*.

Cancer du larynx et polymorphisme du gène *GSTM1*

L'influence de ce gène sur le risque de cancer du larynx a été évaluée dans 4 études (voir d'Errico et coll., 1999 pour références). Des cas incidents ont été inclus dans 2 d'entre elles et des témoins sains ont été inclus dans toutes les études. L'exposition au tabac pour les cas et pour les témoins a été recueillie dans deux études. Les covariables prises en compte sont l'ethnie (3 études), l'âge (2 études) et l'histologie (3 études). Une seule étude avait une puissance statistique (80 % pour détecter un risque de cancer de la vessie associé à la délétion du gène *GSTM1* ≥ 2 ($\alpha = 0,05$)).

Globalement, une augmentation de risque de cancer du larynx pourrait être associée à la délétion du gène *GSTM1* [méta-OR = 1,30 (0,99-1,72)]. Le risque associé à ce polymorphisme était supérieur à 1 dans les deux seules études réalisées chez les Caucasiens qui portaient exclusivement sur les carcinomes épidermoïdes [méta-OR = 1,41 (1,23-1,61)].

Cancer du larynx et autres polymorphismes

Très peu d'études (voir d'Errico et coll., 1999 pour références) ont été publiées sur la relation entre ce cancer et les polymorphismes *CYP1A1*2A* et *CYP1A1*2B*, *CYP2D6*, *CYP2E1*5B* et *CYP2E1*6* et les résultats ne suggèrent pas d'association.

De même, le nombre d'études est très limité pour les polymorphismes des gènes *GSTT1* et *GSTM3*. Ces études suggèrent néanmoins une possible augmentation de risque chez les individus porteurs de la délétion du gène *GSTT1* ou de l'allèle A du gène *GSTM3*.

Enfin, les effets des polymorphismes *CYP1A1* (généralement nommé « exon 7 » et caractérisé par la substitution d'une isoleucine en valine), *CYP1A2* et *NAT1* n'ont fait l'objet d'aucune étude.

Évaluation globale

Les conclusions des différentes méta-analyses réalisées sont résumées dans le tableau 3.IV. Une augmentation du risque de cancer du poumon est associée au polymorphisme *CYP1A1 MspI* (uniquement chez les Asiatiques), à une

Tableau 3.IV : Évaluation générale des associations entre polymorphismes génétiques et cancers liés au tabac (d'après Vineis et coll., 1999)

| Gène | Polymorphisme | Type de cancer | | |
|--------|------------------|----------------|-----------|--------|
| | | Poumon | Vessie | Larynx |
| CYP1A1 | <i>MspI</i> | A + ; C (=) | (=) | (=) |
| | Exon 7 | A (+) ; C (=) | (=) | ND |
| | AHH | + | ND | (=) |
| CYP1A2 | Rapide | ND | (+) | ND |
| CYP2D6 | EM | + *, = ** | = | (=) |
| CYP2E1 | <i>RsaI/PstI</i> | (-) | ND | (=) |
| | <i>DraI</i> | (=) | (=) | (=) |
| GSTM1 | Nul | + | (+) | (+) |
| GSTT1 | Nul | (-) | (-) | (+) |
| NAT1 | Lent | ND | ND | ND |
| NAT2 | Lent | = | A = ; C + | ND |

CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; AHH : *aromatic hydrocarbon hydroxylase* ; GST : glutathion S-transférase ; NAT : N-acétyl transférase ; EM : *extensive metabolizer*

+ : risque augmenté ; (+) : augmentation possible du risque ; (-) : diminution possible du risque ; = : pas d'effet ; (=) : absence possible d'effet ; ND : données insuffisantes pour conclure

A : Asiatiques ; C : Caucasiens ; * études phénotypiques ; ** études génotypiques

activité AHH élevée, au phénotype CYP2D6 EM et à la délétion du gène *GSTM1* (Vineis et coll., 1999). Concernant le cancer de la vessie, seule une association avec le phénotype/génotype NAT2 « acétyleur lent » a été mise en évidence, uniquement chez les Caucasiens (Vineis et coll., 1999).

Interactions polymorphismes génétiques/exposition au tabac

Les cancérogènes environnementaux sont métabolisés par des réactions enzymatiques complexes faisant intervenir les produits codés par différents gènes. Il faut donc tout d'abord noter qu'en l'absence de substrats spécifiques les formes alléliques d'un gène donné ne devraient avoir *a priori* aucun effet sur le risque de cancer. En revanche, ce risque peut varier en fonction de l'intensité de l'exposition aux cancérogènes (effet modificateur du gène dans la relation exposition/maladie). Pour certains gènes, l'augmentation de risque n'est parfois observée que chez les individus ayant des niveaux élevés d'exposition, les génotypes à risque ayant un effet moindre chez les sujets ayant de faibles niveaux d'exposition. À l'inverse, pour d'autres gènes, l'augmentation de risque n'est parfois observée que chez les sujets ayant un faible niveau d'exposition. Ce dernier phénomène pourrait être dû au fait que l'activité enzymatique correspondant à ces gènes atteindrait une saturation en présence de doses trop élevées de cancérogènes.

L'évaluation d'une interaction entre deux facteurs A (gène) et B (exposition), chacun à 2 modalités (présence ou absence), nécessite de considérer les effectifs des cas et des témoins dans chacun des 4 groupes. Si l'on dénote n_{00} , n_{01} , n_{10} et n_{11} , les effectifs des cas pour respectivement (A et B absents), (A absent et B présent), (A présent et B absent) et (A et B présents), et N_{00} , N_{01} , N_{10} et N_{11} les effectifs correspondants chez les témoins, le rapport des OR de l'exposition (OR d'interaction) chez les sujets ayant ou non le gène est égal à :

$$\frac{n_{11} N_{10}}{n_{10} N_{11}} / \frac{n_{01} N_{00}}{n_{00} N_{01}}$$

et la variance du $\log(\text{OR}_{\text{interaction}}) = \sum_{j=0}^1 \sum_{i=0}^1 (1/n_{ij} + 1/N_{ij})$

La bibliographie de la monographie du CIRC a été complétée en recherchant les études épidémiologiques publiées entre 1997 et décembre 1999. Cette recherche a été limitée aux polymorphismes des gènes *GSTM1* et *NAT2* et aux cancers du poumon et de la vessie (associations évaluées dans le plus grand nombre d'études).

Les OR de cancer associés aux polymorphismes génétiques ont été calculés pour chaque catégorie d'exposition au tabac à partir des effectifs des cas et des témoins fournis dans chaque publication (intervalle de confiance à 95 %). Il faut tout d'abord noter que les classes d'exposition au tabac diffèrent d'une étude à l'autre, ce qui rend difficile la comparaison des résultats. En effet, dans certaines études, les sujets ont été classés en 2 groupes, fumeurs ou non-fumeurs. Dans d'autres études, les auteurs ont considéré l'intensité du tabagisme chez les fumeurs. Lorsque plus de deux classes d'intensité du tabagisme étaient définies, nous avons calculé l'OR d'interaction des sujets ayant le degré de tabagisme le plus élevé par rapport aux sujets ayant le degré le plus faible. Par ailleurs, l'intensité du tabagisme est exprimée en paquets-années (nombre de paquets fumés par jour multiplié par le nombre d'années de tabagisme) dans la majorité des études. Cependant, cette mesure ne reflète pas l'effet plus important de la durée du tabagisme dans la carcinogenèse liée au tabac.

Cancer du poumon. Interaction *GSTM1*/tabac

Au total, nous avons recensé 32 études cas-témoins. La répartition des phénotypes/génotypes chez les cas et chez les témoins selon l'exposition au tabac était disponible dans 15 études (tableau 3.V) : 4 d'entre elles ont considéré 2 niveaux d'exposition (non-fumeurs et fumeurs) et 11 études ont considéré l'intensité du tabagisme chez les fumeurs. Par ailleurs, cette répartition a été rapportée pour les cas uniquement dans 4 autres études (To-Figueras et coll., 1996 ; Ryberg et coll., 1997 ; Saarikoski et coll., 1998 ; Salagovic et coll., 1998). Ces études n'ont pas été prises en compte dans l'analyse car le calcul de l'OR d'interaction nécessite l'absence d'association entre le gène considéré et l'exposition au tabac ; cette hypothèse peut ne pas être vérifiée dans le contexte présent.

Tableau 3.V : Cancer du poumon. Interaction *GSTM1*/tabac

| Références | Étude | Population | Effectifs | OR (IC à 95 %) associé à <i>GSTM1</i> - | Classes de tabac | Cas/témoins | OR (IC à 95 %) | OR interaction |
|--|-------|--------------------------------|--|---|--|--------------------------------------|--|----------------|
| Seidegard et coll., 1986 | P | Caucasienne ? | 66 incidents 78 (sains) | 2,3 (1,2-4,5) | 10-30 PA > 30 PA | 20/13 46/65 | 2,0 (0,5-8,2) 3,2 (1,5-7,1) | 1,6 (0,3-8,6) |
| Nazar-Stewart et coll., 1993 | P | Caucasienne | 35 incidents 43 (hôpitaux) | 1,9 (0,6-6,5) | ≤ 58 PA > 58 PA | 38/ ? 38/ ? | 1,6 (0,4-7,1) 6,7 (1,6-33,3) | 4,1 (ND) |
| Nakachi et coll., 1993 | G | Asiatique | 85 incidents (SQC) 170 (sains) | 1,6 (1,0-2,7) | ≤ 44 PA > 44 PA | 31/127 54/43 | 2,5 (1,1-5,7) 1,3 (0,6-2,9) | 0,5 (0,2-1,7) |
| Brockmøller et coll., 1993 | P | Caucasienne | 117 incidents 155 (hôpitaux) | 1,0 (0,6-1,6) | ≤ 20 PA > 20 PA | 16/43 95/92 | 0,5 (0,2-1,6) 1,2 (0,7-2,1) | 2,3 (0,6-8,3) |
| Cheng et coll., 1995 | G | Caucasienne | 78 incidents 78 (sains) | 1,1 (0,6-2,1) | Non-fumeurs Fumeurs | | 4,4 (0,5-53,2) 0,8 (0,4-1,6) | 0,2 (ND) |
| Kihara et coll., 1995 | G | Asiatique | 447 incidents 469 (sains) | 1,3 (1,0-1,7) | < 40 PA 40-60 PA > 60 PA | 107/80 103/47 73/35 | 1,4 (0,8-2,6) 1,8 (0,9-3,6) 1,8 (0,8-4,1) | 1,2 (0,5-3,4) |
| London et coll., 1995 | G | Afro-américaine Caucasienne | 342 incidents 716 (sains) | 1,3 (0,9-1,8) | Non-fumeurs < 40 PA ≥ 40 PA | 15/240 155/301 170/166 | 1,0 1,2 (0,8-1,8) 0,7 (0,4-1,1) | 0,6 (0,3-1,0) |
| Garcia-Closas et coll., 1997 | G | Caucasienne | 416 incidents 446 (sains) | 1,0 (0,7-1,4) | ≤ 20 PA 21-40 PA 41-60 PA > 60 PA | 46/119 79/102 109/50 161/36 | 1,3 (0,6-2,5) 1,4 (0,8-2,6) 0,8 (0,4-1,6) 0,5 (0,2-1,1) | 0,4 (0,1-1,2) |
| Sun et coll., 1997 | G | Asiatique | 207 incidents 364 (sains) | 2,3 (1,6-3,4) | Non-fumeurs Fumeurs | 67/191 140/173 | 2,6 (1,5-4,8) 2,2 (1,4-3,5) | 0,8 (0,4-1,8) |
| Jourenkova, 1997 et comm. personnelle | G | Caucasienne | 150 incidents (SQC + SMC) 172 (hôpitaux) | 1,1 (0,7-1,8) | < 25 PA 25-40 PA > 40 PA | 15/53 54/52 77/64 | 0,6 (0,2-2,0) 1,1 (0,5-2,3) 1,5 (0,8-2,9) | 2,4 (0,6-9,2) |
| Nyberg et coll., 1998 | G | Caucasienne | 185 incidents 164 (sains) | 0,8 (0,5-1,2) | Non-fumeurs Fumeurs | 88/79 96/82 | 0,7 (0,4-1,3) 0,9 (0,5-1,7) | 1,3 (0,5-3,0) |
| Tang et coll., 1998 | G | Mixte | 136 incidents (NSCLC) 115 (hôpitaux) | 2,0 (1,1-3,7) | Non-fumeurs Fumeurs | 9/39 110/59 | 0,9 (0,2-4,3) 2,3 (1,1-4,5) | 2,6 (ND) |
| Woodson et coll., 1999 | G | Caucasienne | 319 incidents 333 (sains) | 1,1 (0,8-1,5) | < 37 années 37-42 années > 42 années | 74/121 109/109 123/111 | 0,6 (0,3-1,1) 1,4 (0,3-1,1) 1,6 (1,0-2,7) | 2,7 (1,2-5,8) |
| Gao et Zhang, 1999 | G | Asiatique | 59 incidents ? 59 hôpitaux, 73 sains | 1,4 (0,8-2,6) | < 37 PA ≤ 37 PA | 20/34 18/13 | 2,6 (0,8-8,0) 0,6 (0,1-2,7) | 0,2 (0,0-1,5) |
| Stücker et coll., 1999 | G | Caucasienne | 247 incidents 254 (hôpitaux) | 1,3 (0,9-1,8) | < 25 PA 25-40 PA > 40 PA | 58/145 79/49 103/52 | 1,2 (0,7-2,2) 2,0 (1,0-4,2) 1,3 (0,7-2,5) | 1,1 (0,4-2,7) |

GST : glutathion *S*-transférase ; SQC : carcinomes épidermoïdes ; SMC : carcinomes à petites cellules ; NSCLC : carcinomes non à petites cellules
PA : paquets-années (1 paquet-année correspond à la consommation d'1 paquet/jour pendant 1 an) ; P : études phénotypiques ; G : études génotypiques

Polymorphismes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques, tabac et cancer

Le risque associé à la délétion du gène *GSTM1* était plus élevé chez les grands fumeurs par rapport aux petits fumeurs dans 7 études (6 chez les Caucasiens), et à l'inverse plus faible dans 4 autres études (2 chez les Caucasiens). La différence de risque de cancer entre les niveaux d'exposition au tabac n'était cependant significative que dans une étude seulement [(OR interaction = 2,7, (1,2-5,8)] (Woodson et coll., 1999).

Cancer de la vessie. Interaction *GSTM1*/tabac

Au total, 13 études cas-témoins différentes ont été publiées. La répartition des génotypes chez les cas et chez les témoins selon l'exposition au tabac n'était disponible que dans 2 études, chez les Caucasiens (tableau 3.VI). Ces 2 études ont considéré l'intensité de l'exposition au tabac chez les fumeurs et le risque associé à la délétion du gène *GSTM1* était plus faible chez les grands fumeurs que chez les petits fumeurs. Par ailleurs, la répartition des phénotypes/génotypes a été rapportée pour les cas uniquement dans 3 autres études non prises en compte dans l'analyse (Lafuente et coll., 1993 ; Kempkes et coll., 1996 ; Salagovic et coll., 1998).

Cancer de la vessie. Interaction *NAT2*/tabac

Au total, 19 études cas-témoins différentes ont été publiées. La répartition des phénotypes/génotypes chez les cas et chez les témoins selon l'exposition au tabac était disponible dans 5 études (tableau 3.VII) : 3 d'entre elles ont considéré 2 niveaux d'exposition (non-fumeurs et fumeurs) et 2 études ont considéré l'intensité de l'exposition chez les fumeurs. Dans ces 2 dernières études, le risque associé au polymorphisme du gène *NAT2* était plus élevé chez les grands fumeurs que chez les petits fumeurs. La différence de risque de cancer entre les niveaux d'exposition au tabac n'était cependant pas significative. Par ailleurs, la répartition des génotypes selon l'exposition au tabac a été rapportée pour les cas uniquement dans une étude non prise en compte (Miller et Cosgriff, 1983).

En conclusion, des associations entre certains polymorphismes génétiques et des cancers liés au tabac ont été mises en évidence. Pour d'autres polymorphismes, les données épidémiologiques sont insuffisantes, contradictoires ou bien encore inexistantes.

Les études permettant d'établir l'existence possible d'un effet modificateur des polymorphismes génétiques dans la relation cancer-exposition au tabac sont relativement peu nombreuses et de taille insuffisante pour garantir une puissance statistique satisfaisante. A l'heure actuelle, les données disponibles ne permettent pas de conclure sur les interactions gène-tabac dans la survenue de cancer.

Tableau 3.VI : Cancer de la vessie : interaction *GSTM1*/tabac

| Références | Étude | Population | Effectifs | OR (IC à 95 %) associé à <i>GSTM1</i> - | Classes de tabac | Cas/témoins | OR (IC à 95 %) | OR interaction |
|----------------------------|-------|-------------|---|---|------------------|-------------|----------------|----------------|
| Bell et coll., 1993 | G | Caucasienne | 213 incidents et prévalents 199 (urologie) | 1,7 (1,2-2,5) | ≤ 50 PA | ND | 2,0 (ND) | |
| | | | | | > 50 PA | ND | 1,7 (ND) | |
| Brockmöller et coll., 1994 | G | Caucasienne | 296 prévalents 400 (hôpitaux) | 1,4 (1,0-1,9) | 1-20 PA | 64/99 | 1,3 (0,7-2,6) | |
| | | | | | 20-50 PA | 97/100 | 1,4 (0,8-2,4) | |
| | | | | | > 50 PA | 44/49 | 0,7 (0,3-1,7) | 0,5 (0,2-1,6) |

GST : glutathion *S*-transférase ; PA : paquets-années ; G : études génétiques

Tableau 3.VII : Cancer de la vessie. Interaction *NAT2*/tabac

| Références | Étude | Population | Effectifs | OR (IC à 95 %) associé à <i>NAT2</i> « lent » | Classes de tabac | Cas/témoins | OR (IC à 95 %) | OR interaction |
|----------------------------|-------|-------------|---|---|------------------|-------------|----------------|----------------|
| Dewan et coll., 1995 | P | Indienne | 77 prévalents 80 (ophtalmologie) | 2,8 (1,5-5,2) | Non-fumeurs | 10/31 | 1,2 (0,3-5,3) | |
| | | | | | Fumeurs | 67/49 | 3,2 (1,5-6,8) | 2,6 (0,5-13,6) |
| Risch et coll., 1995 | G | Caucasienne | 189 prévalents 59 (urologie) | 2,6 (1,4-4,7) | Non-fumeurs | 37/11 | 1,2 (0,3-4,8) | |
| Brockmöller et coll., 1996 | G | Caucasienne | 374 incidents et prévalents 373 (hôpitaux) | 1,3 (1,0-1,8) | Fumeurs | 141/28 | 3,9 (1,7-8,8) | 3,2 (0,6-15,8) |
| | | | | | ≤ 50 PA | 208/231 | 1,3 (0,9-1,9) | |
| Okkels et coll., 1997 | G | Caucasienne | 254 incidents et prévalents 242 (urologie) | 1,2 (0,9-1,6) | > 50 PA | 53/58 | 2,2 (1,0-4,8) | 1,8 (0,7-4,2) |
| | | | | | Non-fumeurs | ND | 1,0 (0,7-1,8) | |
| Taylor et coll., 1998 | G | Caucasienne | 230 incidents et prévalents 203 (urologie) | 1,0 (0,7-1,4) | Fumeurs | ND | 1,4 (1,0-1,8) | 1,4 (ND) |
| | | | | | ≤ 35 PA | 76/77 | 0,8 (0,4-1,5) | |
| | | | | | > 35 PA | 115/52 | 1,3 (0,7-2,5) | 1,6 (0,7-4,1) |

NAT : *N*-acétyl transférase ; PA : paquets-années ; P : études phénotypiques ; G : études génétiques

BIBLIOGRAPHIE

BELL DA, TAYLOR JA, PAULSON DF, ROBERTSON CN, MOHLER JL, LUCIER GW. Genetic risk and carcinogen exposure : a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GSTM1) that increases susceptibility to bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993, **85** : 1159-1164

BROCKMÖLLER J, KERB R, DRAKOULIS N, NITZ M, ROOTS I. Genotype and phenotype of glutathione S-transferase class mu isoenzymes mu and psi in lung cancer patients and controls. *Cancer Res* 1993, **53** : 1004-1011

BROCKMÖLLER J, KERB R, DRAKOULIS N, STAFFELDT B, ROOTS I. Glutathione S-transferase M1 and its variants A and B as host factors of bladder cancer susceptibility : a case-control study. *Cancer Res* 1994, **54** : 4103-4111

BROCKMÖLLER J, CASCORBI I, KERB R, ROOTS I. Combined analysis of inherited polymorphisms in arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1, microsomal epoxide hydrolase, and cytochrome P450 enzymes as modulators of bladder cancer risk. *Cancer Res* 1996, **56** : 3915-3925

CHENG TJ, CHRISTIANI DC, WIENCKE JK, WAIN JC, XU X, KELSEY KT. Comparison of sister chromatid exchange frequency in peripheral lymphocytes in lung cancer cases and controls. *Mutat Res* 1995, **348** : 75-82

D'ERRICO A, MALATS N, VINEIS P, BOFFETTA P. Review of studies of selected metabolic polymorphisms and cancer. In : Metabolic polymorphisms and susceptibility to cancer. VINEIS P, MALATS N, LANG M, D'ERRICO A et coll, Eds. *IARC Sci Pub* 1999, **148** : 323-394

DEWAN A, CHATTOPADHYAY P, KULKARNI PK. N-acetyltransferase activity - A susceptibility factor in human bladder carcinogenesis. *Indian J Cancer* 1995, **32** : 15-19

GAO Y, ZHANG Q. Polymorphisms of the GSTM1 and CYP2D6 genes associated with susceptibility to lung cancer in Chinese. *Mutat Res* 1999, **444** : 441-449

GARCIA-CLOSAS M, KELSEY KT, WIENCKE JK, XU X, WAIN JC, CHRISTIANI DC. A case-control study of cytochrome P450 1A1, glutathione S-transferase M1, cigarette smoking and lung cancer susceptibility. *Cancer Causes Control* 1997, **8** : 544-553

KEMPKES M, GOLKA K, REICH S, RECKWITZ T, BOLT HM. Glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 null genotypes as potential risk factors for urothelial cancer of the bladder. *Arch Toxicol* 1996, **71** : 123-126

JOURENKOVA N, REINIKANEN M, BOUCHARDY C, HUSGAFVEL-PURSIAINEN K, DAYER P et coll. Effects of glutathione S-transferases GSTM1 and GSTT1 genotypes on lung cancer risk in smokers. *Pharmacogenetics* 1997, **7** : 515-518

KIHARA M, NODA K, KIHARA M. Distribution of GSTM1 null genotype in relation to gender, age and smoking status in Japanese lung cancer patients. *Pharmacogenetics* 1995, **5** : S74-S79

LAFUENTE A, PUJOL F, CARRETERO P, VILLA JP, CUCHI A. Human glutathione S-transferase mu (GST mu) deficiency as a marker for the susceptibility to bladder and larynx cancer among smokers. *Cancer Lett* 1993, **68** : 49-54

- LONDON SJ, DALY AK, COOPER J, NAVIDI WC, CARPENTER CL, IDLE JR. Polymorphism of glutathione S-transferase M1 and lung cancer risk among African-Americans and Caucasians in Los Angeles County, California. *J Natl Cancer Inst* 1995, **87** : 1246-1253
- MENEGOU F, CHERIE-CHALLINE L. Le cancer en France : Incidence et mortalité. La Documentation Française (1997)
- MILLER ME, COSGRIFF JM. Acetylator phenotype in human bladder cancer. *J Urol* 1983, **130** : 65-66
- NAKACHI K, IMAI K, HAYASHI S, KAWAJIRI K. Polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res* 1993, **53** : 2994-2999
- NAZAR-STEWART V, MOTULSKY AG, EATON DL, WHITE E, HORNUNG SK et coll. The glutathione S-transferase mu polymorphism as a marker for susceptibility to lung carcinoma. *Cancer Res* 1993, **53** : 2313-2318
- NYBERG F, HOU SM, HEMMINKI K, LAMBERT B, PERSHAGEN G. Glutathione S-transferase mu1 and N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms and exposure to tobacco smoke in nonsmoking and smoking lung cancer patients and population controls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, **7** : 875-883
- OKKELS H, SIGSGAARD T, WOLF H, AUTRUP H. Arylamine N-acetyltransferase 1 (NAT1) and 2 (NAT2) polymorphisms in susceptibility to bladder cancer: the influence of smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997, **6** : 225-231
- RISCH A, WALLACE DM, BATHERS S, SIM E. Slow N-acetylation genotype is a susceptibility factor in occupational and smoking related bladder cancer. *Hum Mol Genet* 1995, **4** : 231-236
- RYBERG D, SKAUG V, HEWER A, PHILLIPS DH, HARRIES LW et coll. Genotypes of glutathione transferase M1 and P1 and their significance for lung DNA adduct levels and cancer risk. *Carcinogenesis* 1997, **18** : 1285-1289
- SAARIKOSKI ST, VOHO A, REINIKAINEN M, ANTTILA S, KARJALAINEN A et coll. Combined effect of polymorphic GST genes on individual susceptibility to lung cancer. *Int J Cancer* 1998, **77** : 516-521
- SALAGOVIC J, KALINA I, STUBNA J, HABALOVA V, HRIVNAK M et coll. Genetic polymorphism of glutathione S-transferases M1 and T1 as a risk factor in lung and bladder cancers. *Neoplasma* 1998, **45** : 312-317
- SEIDEGARD J, PERO RW, MILLER DG, BEATTIE EJ. A glutathione transferase in human leukocytes as a marker for the susceptibility to lung cancer. *Carcinogenesis* 1986, **7** : 751-753
- STÜCKER I, DE WAZIERS I, CENEE S, BIGNON J, DEPIERRE A et coll. GSTM1, smoking and lung cancer : a case-control study. *Int J Epidemiol* 1999, **28** : 829-835
- SUN GF, SHIMOJO N, PI JB, LEE S, KUMAGAI Y. Gene deficiency of glutathione S-transferase mu isoform associated with susceptibility to lung cancer in a Chinese population. *Cancer Lett* 1997, **113** : 169-172
- TANG DL, RUNDLE A, WARBURTON D, SANTELLA RM, TSAI WY et coll. Associations between both genetic and environmental biomarkers and lung cancer : evidence of a greater risk of lung cancer in women smokers. *Carcinogenesis* 1998, **19** : 1949-1953

TAYLOR JA, UMBACH DM, STEPHENS E, CASTRANIO T, PAULSON D et coll. The role of *N*-acetylation polymorphisms in smoking-associated bladder cancer : evidence of a gene-gene-exposure three-way interaction. *Cancer Res* 1998, **58** : 3603-3610

TO-FIGUERAS J, GENE M, GOMEZ-CATALAN J, GALAN C, FIRVIDA J et coll. Glutathione-S-Transferase M1 and codon 72 p53 polymorphisms in a northwestern mediterranean population and their relation to lung cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, **5** : 337-342

VINEIS P, D'ERRICO A, MALATS N, BOFFETTA P. Overall evaluation and research perspectives. In : Metabolic polymorphisms and susceptibility to cancer. VINEIS P, MALATS N, LANG M, D'ERRICO A et coll, Eds. *IARC Sci Pub* 1999, **148** : 403-408

WOODSON K, STEWART C, BARRETT M, BHAT NK, VIRTAMO J et coll. Effect of vitamin intervention on the relationship between GSTM1, smoking, and lung cancer risk among male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 965-970