

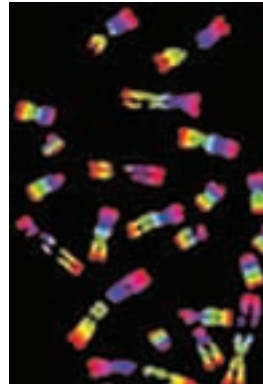
> L'incidence du cancer de la prostate, cancer le plus fréquent après l'âge de 50 ans, varie selon les pays. Les seuls facteurs de risque identifiés avec certitude sont l'origine ethnique et les antécédents familiaux d'un cancer du même type. Les formes familiales sont observées dans environ 20% des cas, et une transmission héréditaire est retrouvée dans 5% des cas. Six locus de prédisposition sont connus, mais d'autres restent à identifier. L'hétérogénéité génétique de la prédisposition au cancer de la prostate est associée à la diversité de l'origine ethnogéographique des familles. Dans certaines formes familiales, l'association d'un cancer de la prostate à un autre type de cancer suggère l'existence de gènes de prédisposition communs. Les autres formes familiales et sporadiques impliqueraient un mode d'hérédité polygénique ou multifactoriel. Ainsi, certains polymorphismes génétiques ont été associés à un risque individuel accru de cancers de la prostate et pourraient expliquer les importantes variations d'incidence. <

En France, l'incidence du cancer de la prostate était de 56/100 000 hommes en l'an 2000. Alors que ce taux a augmenté régulièrement de 10/100 000 par décennie, la mortalité par cancer prostatique progressait : 8 234 décès en 1986, soit 10% des décès par cancer, et 9 239, soit 11%, en 2000. Les estimations en termes de santé publique sont pessimistes en raison du vieillissement de la population, le cancer de la prostate apparaissant comme la deuxième cause de mortalité par cancer chez l'homme et la première chez les hommes de plus de 70 ans [1].

L'étude de l'histoire naturelle des cancers de la prostate montre que les hommes atteints perdent en moyenne 40% de leur espérance de vie. L'évolution de l'incidence du cancer de la prostate ces dix dernières années, ainsi que le retentissement économique qu'elle implique, ont motivé la recherche de facteurs de risques et posé le

Facteurs de risque génétiques pour le cancer de la prostate

Olivier Cussenot, Géraldine Cancel-Tassin



O. Cussenot: Service d'Urologie, Hôpital Tenon, 4, rue de la Chine, 75020 Paris, France.

G. Cancel-Tassin: CeRePP/EA3104 Paris 7, 45, rue des Saints Pères, 75006 Paris, France.

olivier.cussenot@ttn.ap-hop-paris.fr

problème du diagnostic précoce et du dépistage de cette affection à un stade curable [2]. Les seuls facteurs de risque actuellement

identifiés avec certitude sont l'origine ethnique et l'existence d'un antécédent familial du même cancer. Les formes familiales de cancers de la prostate sont observées dans environ 20% des cas et l'existence d'une transmission héréditaire compatible avec une transmission mendélienne est retrouvée dans environ 5% des cas. La majorité des autres formes familiales et des formes sporadiques intégreraient également des facteurs génétiques, mais dans un mode d'hérédité polygénique ou multifactoriel [3]. L'importance des facteurs génétiques concernerait une proportion de cancers de la prostate d'autant plus importante qu'ils surviennent à un jeune âge : 34% des cancers diagnostiqués à l'âge de 70 ans, contre 43% à l'âge de 55 ans. Des données anatomopathologiques et cliniques suggèrent l'existence d'une forme « latente » de cancer de la prostate, non évolutive, qui, à la différence de la forme « clinique », ne serait pas soumise à des variations mésologiques (liées au milieu) ou ethnogéographiques. Il pourrait donc exister deux niveaux au moins de déterminisme génétique, l'un associé à la phase d'initiation du cancer (carcinogénèse), l'autre à la phase de promotion (progression) des cancers de la prostate [4].

Formes familiales et héréditaires associées à des mutations rares

Aspects épidémiologiques

Dès les années 1950, les travaux cliniques de G. Morganti *et al.* [5] avaient relevé l'existence d'une aggrégation familiale possible pour le cancer de la prostate. Plus récemment, des études cliniques cas-témoins [6] et des analyses de ségrégation [7] ont été conduites pour tenter d'évaluer la part des facteurs génétiques et leur mode d'hérédité dans ces formes familiales [8]. Elles concluent à la survenue d'une forme familiale de cancer de prostate (au moins 2 cas chez des apparentés du premier degré) dans 13% à 26% des cas, et à un risque relatif pour un parent du premier degré (père, fils ou frère du sujet atteint) de 1,6 à 11: ce risque varie avec le nombre d'apparentés atteints, le degré de parenté et l'âge au diagnostic de l'apparenté porteur du cancer.

Au sein de ces familles, une forme héréditaire est reconnue avec des critères plus stricts: 3 cas chez des apparentés du premier ou du second degré, ou 2 cas diagnostiqués avant l'âge de 55 ans; elle n'a été mise en évidence que chez 5% des patients. La transmission héréditaire peut se faire non seulement sur un mode autosomique dominant (transmission par le père atteint ou par la mère), mais aussi sur un mode lié au sexe (la transmission par la mère touche alors l'en-

semble de ses fils, qui en revanche ne transmettent pas la prédisposition à leur(s) propre(s) fils). Il est donc probablement nécessaire d'étendre les critères de reconnaissance des formes héréditaires aux familles chez lesquelles au moins 3 cas de cancer (ou 2 cas avant 55 ans) sont survenus chez des apparentés du second degré de la branche familiale des mères et des filles d'hommes atteints. Cette transmission liée au sexe est probablement sous-estimée, car la maladie saute régulièrement une génération (Figure 1).

Aspects génétiques et anatomo-cliniques

En 1996, une équipe du *John-Hopkins Hospital* de Baltimore (MD) a suggéré que la région 1q24-25 du chromosome 1 contiendrait un gène de prédisposition au cancer de la prostate (*HPC1*, *hereditary prostate cancer 1*) [9]. En Europe, nous avons identifié en 1998 un locus de prédisposition, nommé *PcaP* (*predisposing for prostate cancer*), dans la région télomérique du bras long du chromosome 1 (1q42.2-43) [10, 11]. Depuis, plusieurs autres locus pour des gènes de prédisposition aux formes héréditaires de cancer de la prostate ont été identifiés: *HPCX* (Xq27-28), *HPC20* (20q13), *HPC2* (17p11), *PG1* (*prostate cancer susceptibility gene 1*) (8p22-23). D'autres locus de prédisposition, dans les régions chromosomiques 5q31-33, 7q32 et 19q12, seraient associés à des formes familiales particulièrement agressives de la maladie. Ces résultats soulignent l'hétérogénéité génétique de la prédisposition au cancer de la prostate dans sa forme héréditaire [12]: double mode de transmission (autosomique dominant et lié au sexe) et implication variable des gènes de prédisposition selon l'origine ethnogéographique des familles.

Certains gènes candidats ont été étudiés dans les locus de prédisposition identifiés: *RNASEL* (*RNase L*)/*HPC1*, *ELAC2*/*HPC2*, *MSR1*/*PG1* (*macrophage scavenger receptor 1*). Le petit nombre de mutations observées dans les familles analysées n'a pas permis de définir clairement un gène dont les mutations seraient prédisposantes au cancer de la prostate héréditaire. Plusieurs variants (*single nucleotide polymorphisms*, SNP) pour les gènes *RNASEL*, *ELAC2* ou *MSR1* ont été associés au risque de cancer de la prostate lors d'études familiales ou cas-témoins; ils partageraient une responsabilité dans la prédisposition au cancer de la prostate, au sein d'un modèle d'hérédité polygénique (Tableau 1).

Hormis un âge de survenue plus précoce (de 5 à 10 ans), la majorité des études conclut qu'aucun élément anatomo-clinique ou évolutif ne suggère que les cancers de la prostate familiaux ont un pronostic différent des formes sporadiques [13]. Cependant, l'hétérogénéité génétique (qui détermine les formes familiales) et la rareté des études de corrélation génotype/phénotype réalisées à ce jour ne permettent pas de conclure formellement sur ce point. D'ailleurs, une analyse focalisée sur les cancers de la prostate héréditaires associés au locus de prédis-

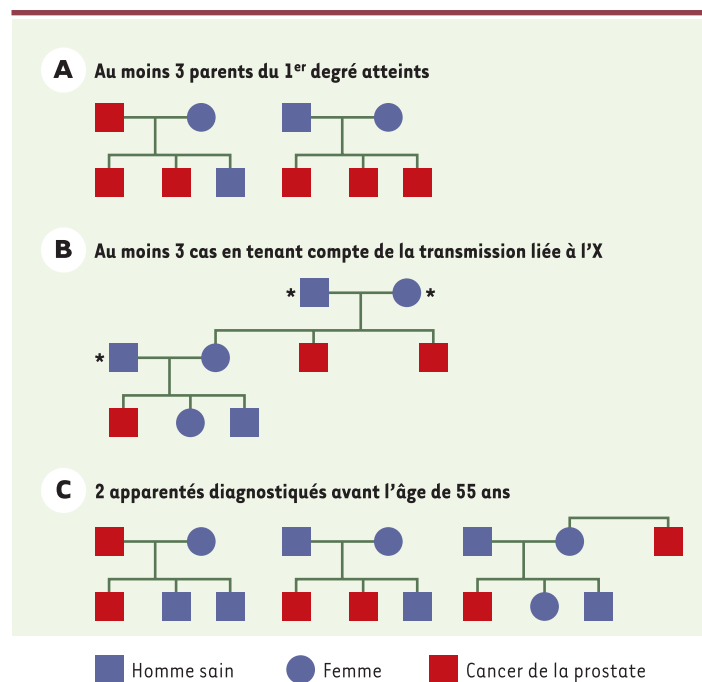


Figure 1. Critères cliniques de reconnaissance des formes héréditaires de cancer de la prostate. * Pas d'antécédents de cancer de la prostate dans la génération.

position *HPC1* a retrouvé des facteurs de mauvais pronostic au diagnostic, avec des stades tumoraux avancés et des tumeurs moins différenciées que dans les formes non héréditaires utilisées comme témoin [14, 15].

Cancers de la prostate familiaux et autres cancers

Des études épidémiologiques ont montré l'association possible d'autres cancers (cancers du sein, tumeurs cérébrales, lymphomes, cancers digestifs...) aux cancers de la prostate dans certaines familles, suggérant en cela l'existence de gènes de prédisposition communs [16].

Le risque de cancer prostatique est 1,4 fois plus élevé chez les hommes apparentés au premier et au deuxième degré à une femme présentant un cancer du sein. La comparaison des taux de mortalité de ces deux cancers montre une certaine corrélation, avec un rapport de 0,6 entre leur taux de mortalité, chiffre assez constant d'un pays à l'autre. Les gènes *BRCA1* (*breast cancer gene*) (17q21) et *BRCA2* (13q12-13), qui prédisposent au cancer du sein héréditaire, ont également été évoqués pour le cancer de la prostate. Aucune analyse de liaison n'a cependant, à ce jour, confirmé une prédisposition commune aux deux cancers. Actuellement, seule une famille où s'agrégeaient des cancers du sein et de la prostate a été rapportée, avec une mutation 185delAG de *BRCA1*.

Cependant, dans les familles avec cancers du sein et de la prostate avant l'âge de 55 ans, des mutations de *BRCA2* sont clairement identifiées, en particulier dans la région OCCR (*ovarian cancer-cluster region*) impliquée dans le risque d'association au cancer de l'ovaire située dans l'exon 11. Des mutations germinales de *BRCA2* sont retrouvées chez 2% des hommes atteints d'un cancer de la prostate avant l'âge de 55 ans [17, 18]. La proportion de cancers de la prostate héréditaires en rapport avec une mutation de *BRCA2* reste cependant peu fréquente (moins de 5% des formes de cancers de la prostate familiaux), expliquant probablement leur absence de mise en évidence dans les analyses de liaison.

L'association entre cancer de la prostate et tumeur cérébrale a été confirmée par la localisation du gène *CAPB* (*cancer prostate and brain*), situé en 1p36, prédisposant à ces deux tumeurs.

Enfin, une étude finlandaise a mis en évidence une élévation significative du risque de cancer gastrique dans la généalogie de patients présentant un début précoce de cancer prostatique (âge au diagnostic <55 ans). Dans les familles concernées, la recherche de mutations germinales du gène de la cadhérine E, prédisposant à certaines formes familiales de cancer de l'estomac, n'a cependant pas retrouvé d'association avec le cancer de la prostate [19].

Hérédité multifactorielle et facteurs de risques associés aux polymorphismes génétiques

L'incidence standardisée pour 100 000 habitants du cancer clinique de la prostate, estimée à 56 en France, varie de 2 en Chine à 100 pour les Afro-américains. Pour expliquer les variations d'incidence selon les pays et les ethnies, des facteurs génétiques et épigénétiques ont été évoqués, sans qu'aucun facteur mésologique n'ait pu être incriminé avec une absolue certitude.

Aucune cause étiologique d'origine alimentaire ou liée à l'environnement n'a pu à ce jour être formellement identifiée. Certains facteurs endogènes (concentrations de testostérone, d'IGF1 [*insulin-like growth factor*] ou de vitamine D circulante) et polymorphismes génétiques ont été associés à un risque individuel ou familial accru de cancer de la prostate; ils pourraient expliquer les importantes variations d'incidence observées entre populations, ainsi que certaines agrégations familiales. Ces polymorphismes concernent avant tout des gènes impliqués dans la régulation hormonale (stéroïdes) et le développement de la prostate, mais aussi dans le métabolisme des carcinogènes. Quelques études ont tenté d'identifier des associations entre un risque accru de cancer de la

Maladie ou association morbide	Gène (locus)	Mutations/variants
Cancers héréditaires de la prostate	<i>HPC1/RNASEL</i> (1q24-25)	Mutations: E265X, MetIle, 471delAAAG; Variants: Arg462Gln, Glu541Asp
	<i>PCaP</i> (1q42-43)	Non identifiés
	<i>HPCX</i> (Xq27-28)	Non identifiés
	<i>HPC20</i> (20q13)	Non identifiés
	<i>HPC2/ELAC2</i> (17p11)	Mutations: Arg781His, 1641insG, Glu216stop; Variants: Glu622Val, Ser217Leu, Ala541Thr
	<i>PG1/MSR1</i> (8p22-23)	Mutations: Arg293X, Asp174Tyr, Pro36Ala, Ser41Tyr, Val113Ala, Gly369Ser, His441Arg; Variants: Pro275Ala, PRO3, INDEL1, IVS5-59, INDEL7
Cancers héréditaires de la prostate et du sein	<i>BRCA2</i> (13q12-13)	6051delA (exon 11), 999del5, 6174del5
Cancers héréditaires de la prostate et du cerveau	<i>CAPB</i> (1p36)	Non identifiés

Tableau I. Cancers héréditaires de la prostate. HPC: *hereditary prostate cancer*; PCaP: *pre-disposing for prostate cancer*; PG1/MSR1: *prostate cancer susceptibility gene 1/macrophage scavenger receptor 1*; BRCA: *breast cancer gene*; CAPB: *cancer prostate and brain*.

Gène (symbole)/locus	Polymorphisme(s) associé(s)
Récepteur des androgènes (AR)/Xq11-13	Répétition CAG (< 18-23 répétitions) Répétition GGC (< 16 répétitions)
5 α -réductase de type 2 (SRD5A2)/2p23	Répétition TA (18 répétitions) A49T V89L [effet protecteur du génotypeLeu/Leu]
CYP3A4 (cytochrome P450)/7q22	CYP3A4-V
17 α -hydroxylase (CYP17)/10q24-25	CYP17-A2
3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 2 (HSD3B2)/1p13	B2-C759G
3 β -hydroxystéroïde déshydrogénase de type 1 (HSD3B1)/1p13	B1-N367T
Aromatase (CYP19)/15q21	STRP-intron 4 (allèle 171pb)
Récepteur α des œstrogènes (ESR1)/6q25.1	Répétition GGGA - intron 1 (allèle avec un nombre de répétition différent de 5) C10T (génotype C/C)
Catéchol-O-méthyltransférase (COMT)/22q11.21-q11.23	Génotype G/A
(CYP1A1)/15q22-24	Msp1 (génotype Val/Val) 3801T>C 2455A>G
(CYP1B1)/2p22-21	Leu432Val (génotype Val/Val)
(CYP2D6)/22q13	Allèle B <i>low activity</i>
(CYP2E1)/10q24.3-qter	Polymorphisme Dral (génotype DD)
Glutathion-S-transférase M1 (GSTM1)/1p13	Génotype ^{-/-}
Glutathion-S-transférase P1 (GSTP1)/11q13	Génotype <i>null</i> homozygote
Glutathion-S-transférase M3 (GSTM3)/1p13.3	Génotype B/B
N-acétyl-transférase type 1 (NAT-1)/8p23	NAT1*10 <i>higher activity</i>
N-acétyl-transférase type 2 (NAT-2)/8p23	NAT2 <i>slow acetylator</i>
NADPH quinone oxydoréductase (NQO1)/16q22	Génotype <i>null</i> homozygote
Interleukine 8 (IL8)/4q12-13	IL8-251 [effet protecteur du génotype TT]
Interleukine 10 (IL10)/1q31-32	IL10-1082 (génotype AA)
Insulin-like growth factor-binding protein-3 (IGFBP-3)/7p13-12	-202bp A/C - promoteur (allèle C) [augmente le risque de développer un cancer plus agressif]
Vascular endothelial growth factor (VEGF)/6p12	VEGF-1154 [effet protecteur du génotype AA] - 460bp C/T - promoteur (génotype TT)
Transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1)/19q13.2	L10P
Endostatine (COL18A1)/21q22.3	D104N
Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A (CDKN1A)/6p21.2	20bp 3' C/T (allèle T)
Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B (CDKN1B)/12p13.1-p12	V109G (génotype VV)
Vitamine D receptor (VDR)/12q12-14	Fok1 (allèle f) Répétition polyA (> 18 répétitions) Polymorphisme Taq1 (allèle T)
Ostéocalcine (BGLAP)/1q25-q31	Polymorphisme HindIII [effet protecteur du génotype CC]
Protéine P53 (TP53)/17p13.1	Effet protecteur du génotype Pro/Pro au codon 72

Tableau II. Polymorphismes génétiques associés au cancer de la prostate.

prostate et des polymorphismes de gènes impliqués dans différents mécanismes de la carcinogénèse tels que l'inflammation, l'angiogénèse ou le contrôle du cycle cellulaire (Tableau II) [4].

Métabolisme des androgènes et des œstrogènes et polymorphismes génétiques

Le rôle des androgènes dans le développement de la prostate, mais aussi dans la promotion des cancers de la prostate, est largement établi depuis les travaux de Huggins dans les années 1940: il est à la base du traitement hormonal de ce cancer. Une des fonctions importantes du récepteur des androgènes est d'activer l'expression de gènes cibles contrôlant la différenciation et la prolifération des cellules prostatiques. L'activation du récepteur des androgènes par ses ligands dépend de leur concentration et de leur type. Les concentrations d'androgènes actifs dans la prostate sont déterminées par la concentration d'androgènes circulants d'origine testiculaire, essentiellement, et à un moindre degré surrénalienne, mais aussi par la transformation intraprostatique d'androgènes à partir des précurseurs androgéniques circulants. Ainsi, la testostérone circulante est métabolisée dans la prostate en dihydrotestostérone, 10 fois plus active sur le récepteur des androgènes que la testostérone, par l'enzyme 5 α -réductase de type 2. Des inhibiteurs de cette enzyme sont d'ailleurs proposés en thérapeutique dans le traitement de l'hypertrophie bénigne prostatique et dans la prévention du cancer de la prostate. L'aromatase périphérique de la testostérone en œstrogènes et l'augmentation du rapport œstro-

gènes/testostérone au cours du climatère (baisse de la fonction gonadique) masculin a également suggéré que les œstrogènes pourraient jouer un rôle dans la carcinogénèse prostatique. Sur ce sujet, les données restent encore incomplètes et parfois contradictoires. En effet, le métabolisme des œstrogènes, sous l'action des enzymes CYP1A1 (cytochrome P450), CYP1B1 et CYP3A4, en hydroxyœstrogènes, qui sont des composés génotoxiques (en particulier pour la forme 4-hydroxy-), est en faveur d'un effet carcinogène de l'élévation des concentrations d'œstrogènes avec l'âge. Cependant, l'activation du récepteur β des œstrogènes par ses ligands régulerait négativement le récepteur des androgènes et est à l'origine d'essais de prévention des cancers de la prostate par des Serm (*selective estrogen receptor modulator*) tels que le tamoxifène.

Dans ce contexte biologique, la recherche de polymorphismes associés au risque de cancer de la prostate a porté sur les enzymes clés du métabolisme des androgènes et des œstrogènes, ainsi que sur les récepteurs de ces hormones [20, 21] (Tableau II).

L'activité transcriptionnelle du récepteur des androgènes (AR) est déterminée par sa région aminoterminal. Ce domaine transcriptionnel est codé par l'exon 1 contenant des répétitions CAG et GGC. Un petit nombre de répétitions CAG (< 18-23) ou GGC (< 16), correspondant à un haut niveau de transactivation du récepteur AR, a été associé à une augmentation du risque de développer un cancer de la prostate dans différentes études. Deux études ont montré que la prévalence des allèles courts (petit nombre de répétitions CAG et GGC) est élevée chez les Afro-Américains [22, 23].

Un autre polymorphisme génétique fréquemment retrouvé dans les populations afro-américaines a été associé au risque de cancer de la prostate. Ce polymorphisme concerne le gène de l'enzyme 5 α -réductase de type 2 (SRD5A2). Il a été identifié au niveau de son dernier exon (région 3' transcrite mais non traduite) sous forme de dinucléotides TA répétés 0, 9 ou 18 fois. Du fait de la localisation du polymorphisme, la variation des répétitions de TA ne devrait modifier ni la structure ni la fonction de l'enzyme. En revanche, elle pourrait modifier la régulation de sa production et conférer ainsi une susceptibilité individuelle accrue aux personnes ayant des allèles (TA)₁₈. Ces derniers sont retrouvés quasi exclusivement dans les populations afro-américaines, et n'ont été observés en France que chez des sujets originaires des Antilles. Au niveau de l'exon 1, deux autres variants génétiques modifieraient l'activité de la 5 α -réduc-

tase de type 2. Le variant A49T, qui augmente l'activité enzymatique, est associé à un risque de cancer de la prostate et de récurrence tumorale après traitement chirurgical. Sa fréquence a été estimée jusqu'à 14% dans un groupe de patients afro-américains porteur d'un cancer de la prostate, et à environ 6% des sujets atteints et des témoins de la population française (sujets caucasiens). Les sujets homozygotes pour le second variant identifié, V89L (plus fréquent dans les populations asiatiques), auraient moins de risque de développer un cancer de la prostate. Nous n'avons pas retrouvé cet effet protecteur dans une population française, caucasienne, où la fréquence des homozygotes était de 10%.

La recherche d'une susceptibilité pour le cancer de la prostate a porté également sur plusieurs gènes candidats impliqués dans le métabolisme, la synthèse ou la sensibilité aux androgènes. L'enzyme CYP3A4 est impliquée dans le métabolisme des androgènes par l'oxydation de la testostérone en 2 β , 6 β ou 15 β -hydroxytestostérone: un polymorphisme situé au niveau de la partie 5' régulatrice du gène, nommé CYP3A4-V, serait associé aux adénocarcinomes prostatiques de grade et de stade supérieurs à ceux retrouvés en présence de l'allèle non muté [24]. De même, un polymorphisme associé aux

Gène (symbole)/locus	Polymorphisme(s) associé(s)
(NKX3.1)/8p21	C154T
<i>Endothelial cell specific form of NOS (ecNOS)</i> /7q35-36	Glu-Asp298 (génotype GG)
<i>Human oxoguanine glycosylase 1 (hOGG1)</i> /3p26	Ser 326Cys 11657 A/G
<i>Kallikrein 10 (KLK10)</i> /19q13	Ala50Ser
<i>Human paraoxonase (PON1)</i> /7q21.3	I102V
<i>Leucine zipper, putative tumor suppressor 1 (LZTS1)</i> /8p22	WF101-010 (allèle A), WF101-012 (allèle C), WF101-031 (allèle C), WF101-014 (allèle G)
α -méthylacyl-CoA racémase (AMACR)/5p13	M9V, G1175D, S291L, K277E
<i>X-ray repair cross-complementing group 1 (XRCC1)</i> /19q13	Arg399Gln (génotype Arg/Arg) [association avec un régime pauvre en anti-oxydants (vitamine E et lycopen)]
<i>Xeroderma pigmentosum group D (XPD)</i> /19q13.32	Asp312Asn (génotype Asn/Asn)
Glutathion peroxydase 1 (GPX1)/3p21	Répétition GCG (génotype 6/6)
<i>Sulfotransferase family, cytosolic, 1A, , phenol-preferring, member 1 (SULT1A1)</i> /16p12.1	SULT1A1*1 high activity allele
E-cadhérine (CDH1)/16q22	-160pb C/A -promoteur (allèle A)
Superoxyde dismutase à manganèse (SOD2)/6q25.3	Ala16Val (génotype Ala/Ala)

Tableau II. (Suite).

gènes codant pour les enzymes CYP17 (17 α -hydroxylase, variant CYP17-A2) et HSD3B1 et B2 (3 β -hydroxystéroïde déshydrogénases de type 1 et type 2, variants B1-N367T et B2-C759G), impliquées dans la synthèse de la testostérone, a été associé à un risque accru de cancer de la prostate [25, 26].

À l'instar du cancer du sein, les variants génétiques impliqués dans le métabolisme des œstrogènes pourraient être en cause dans la carcinogenèse prostatique. Récemment, nous avons montré une augmentation du risque de cancer de la prostate associée au polymorphisme (allèle 171bp, STRP-intron 4) du gène codant pour le CYP19 (aromatase), impliqué dans la synthèse des œstrogènes, et du variant (répétition GGGA-intron 1) du gène du récepteur α des œstrogènes [27, 28]. De plus, quelques études ont suggéré que le polymorphisme du gène codant pour le CYP1B1, principale enzyme à l'origine des 4-hydroxy-œstrogènes, était également associé à un risque accru de cancer de la prostate [29].

Métabolisme des carcinogènes, inflammation, différenciation/prolifération cellulaire et polymorphismes génétiques

Ces variants génétiques potentiellement impliqués dans le risque de développer un cancer de la prostate, et identifiés par le biais d'études cas-témoins, sont présentés dans le *Tableau II*. Parmi ceux-ci, les polymorphismes du gène du récepteur de la vitamine D et des glutathion-S transférases (GST) ont été particulièrement étudiés.

Aux États-Unis, le taux de mortalité par cancer de la prostate est marqué par un gradient décroissant nord-sud. Ce gradient est ainsi corrélé au niveau de radiation UV, laissant supposer qu'une exposition basse aux rayons UV est un facteur de risque pour ce cancer: or une majeure partie des besoins de l'organisme en vitamine D, qui a des propriétés antitumorales, est synthétisée par la peau grâce aux radiations UV. Certaines études ont suggéré que des métabolites, ainsi que des analogues de la vitamine D, pourraient modifier la croissance de certains cancers. Par ailleurs, le gène *VDR* (*vitamine D receptor*) possède deux formes alléliques f et F qui présentent (allèle f) ou non (allèle F) le site de restriction *Fok I*, et donnent naissance respectivement à un récepteur tronqué de trois acides aminés et à un récepteur intact. La prévalence de l'allèle f dans les populations européennes caucasiennes est plus élevée que dans les populations africaines. Une association entre le polymorphisme *Fok I* (allèle f) et le cancer de la prostate a été retrouvée dans une population de sujets caucasiens, d'origine française ou allemande [30].

Parmi les polymorphismes concernant les gènes impliqués dans le métabolisme des carcinogènes [31], les principales associations concernent les allélotypes déterminant des phénotypes fonctionnels présentant soit une diminution ou une absence d'activité enzymatique (allèle B du gène *CYP2D6* et phénotype *poor metabolizer* [PM] et génotypes homozygotes pour l'allèle *null* de la *GSTP1*), soit une augmentation de l'activité enzymatique (allèle NAT1*10 et phénotype *higher acetylator* pour la N-acétyl-transférase).

Conclusions

Les déterminants génétiques et leurs interactions avec les facteurs environnementaux sont évidents dans la genèse du cancer de la prostate [32, 33]. Leur connaissance par une approche génétique est le fondement de nouvelles stratifications des candidats au dépistage du cancer de la prostate [34] et de nouvelles approches chimiopréventives [35]. ♦

SUMMARY

Genetic susceptibility to prostate cancer

Prostate cancer is the most frequent malignant tumor among men over 50 years old. Its incidence varies according to countries and ethnic group. Known risk factors are race and positive family history of the disease. Familial aggregation (at least 2 cases in the family) is observed in about 20% of cases and an hereditary form of prostate cancer in 5%. This proportion increases with younger age at diagnosis. Six putative loci are already identified but undoubtedly, others will be found in forthcoming studies. The genetic heterogeneity observed in hereditary prostate cancer reflects variety of origins of the studied families. In some families, aggregation of prostate cancer and other cancers suggests the involvement of common predisposing genes. In other familial and in sporadic cases, the genetic component should be polygenic: prostate cancer wouldn't result to segregation of a major gene mutations transmitted according to a monogenic inheritance, but rather to sharing of alleles at many loci, each contributing to a small increase in cancer risk. Indeed, several genetic polymorphism were associated with an increased risk of developing prostate cancer and could explain the variations of prostate cancer incidence observed between populations. ♦

RÉFÉRENCES

1. <http://www-dep.iarc.fr>, 2000.
2. Labrie F, Candas B, Dupont A, et al. Screening decreases prostate cancer death: First analysis of the 1988 Quebec prospective randomized controlled trial. *Prostate* 1999; 38: 83-91.
3. Cussenot O, Valeri A. Heterogeneity in genetic susceptibility to prostate cancer. *Eur J Intern Med* 2001; 12: 11-6.
4. Cussenot O, Fournier G. Génétique et urologie. Paris: les Éditions Vinget et un. Progrès en Urologie 2000: 417p.
5. Morganti G, Gianferrari L, Cresseri A, et al. Recherches clinico-statistiques et génétiques sur les néoplasies de la prostate. *Acta Genet Stat Med* 1956; 6: 304-5.
6. Grönberg H, Damber L, Damber JE. Studies of genetic factors in prostate cancer in twin population. *J Urol* 1994; 152: 1484-9.
7. Schaid DJ, McDonnell SK, Blute ML, et al. Evidence for autosomal dominant inheritance of prostate cancer. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1425-38.
8. Carter BS, Beaty TH, Steinberg GD, et al. Mendelian inheritance of familial prostate cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 3367-71.
9. Xu J and the International consortium for prostate cancer genetics. Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage to 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International consortium for prostate cancer genetics. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 945-57.
10. Berthon P, Valeri A, Cohen-Akenine A, et al. Predisposing gene for early-onset prostate cancer, localized on chromosome 1q42.2-43. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1416-24.
11. Cancel-Tassin G, Latil A, Valeri A, et al. PCAP is the major known prostate cancer predisposing locus in families from south and west Europe. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 135-42.

12. Karayi MK, Neal DE, Markham AF. Current status of linkage studies in hereditary prostate cancer. *BJU Int* 2000; 86: 659-69.
13. Valeri A, Azzouzi R, Drelon E, et al. Early-onset hereditary prostate cancer is not associated with specific clinical biological features. *Prostate* 2000; 45: 66-71.
14. Goode EL, Stanford JL, Peters MA, et al. Clinical characteristics of prostate cancer in an analysis of linkage to four putative susceptibility loci. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2739-49.
15. Bratt O. Hereditary prostate cancer: Clinical aspects. *J Urol* 2002; 168: 906-13.
16. Valeri A, Fournier G, Morin V, et al. Early onset and familial predisposition to prostate cancer significantly enhance the probability for breast cancer in first degree relatives. *Int J Cancer* 2000; 86: 883-7.
17. Edwards SM, Kote-Jarai Z, Meitz J, et al. Two percent of men with early-onset prostate cancer harbor germline mutations in the *BRCA2* gene. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1-12.
18. Gayther SA, de Foy KA, Harrington P, et al. The frequency of germ-line mutations in the breast cancer predisposition genes *BRCA1* and *BRCA2* in familial prostate cancer. The cancer research campaign/British prostate group united kingdom familial prostate cancer study collaborators. *Cancer Res* 2000; 60: 4513-8.
19. Jonsson BA, Bergh A, Stattin P, et al. Germline mutations in E-cadherin do not explain association of hereditary prostate cancer, gastric cancer and breast cancer. *Int J Cancer* 2002; 98: 838-43.
20. Ross RK, Pike MC, Coetzee GA, et al. Androgen metabolism and prostate cancer: Establishing a model of genetic susceptibility. *Cancer Res* 1998; 58: 4497-504.
21. Bosland MC. The role of steroid hormones in prostate carcinogenesis. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000; 27: 39-66.
22. Irvine RA, Yu MC, Ross RK, et al. The CAG and GGC microsatellites of the androgen receptor gene are in linkage disequilibrium in men with prostate cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 1937-40.
23. Edwards A, Hammond HA, Jin L, et al. Genetic variation at five trimeric and tetrameric tandem repeat loci in four human population groups. *Genomics* 1992; 12: 241-53.
24. Rebbeck TR, Jaffe JM, Walker AH, et al. Modification of clinical presentation of prostate tumors by a novel genetic variant in *CYP3A4*. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90: 1225-9.
25. Lunn RM, Bell DA, Mohler JL, et al. Prostate cancer risk and polymorphism in 17 hydroxylase (*CYP17*) and steroid reductase (*SRD5A2*). *Carcinogenesis* 1999; 20: 1727-31.
26. Chang BL, Zheng SL, Hawkins GA, et al. Joint effect of *HSD3B1* and *HSD3B2* genes is associated with hereditary and sporadic prostate cancer susceptibility. *Cancer Res* 2002; 62: 1784-9.
27. Latil A, Azzouzi R, Cancel G, et al. Prostate carcinoma risk and allelic variants of genes involved in androgen biosynthesis and metabolism pathways. *Cancer* 2001; 92: 1130-7.
28. Cancel-Tassin G, Latil A, Rousseau F, et al. Association study of polymorphisms in the human estrogen receptor alpha gene and prostate cancer risk. *Eur Urol* 2003; 44: 487-90.
29. Tang YM, Green BL, Chen GF, et al. Human *CYP1B1* Leu432Val gene polymorphism: ethnic distribution in African-Americans, Caucasians and Chinese; oestradial hydroxylase activity; and distribution in prostate cancer cases and controls. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 761-6.
30. Correa-Cerro L, Berthon P, Haussler J, et al. Vitamin D receptor polymorphisms as markers in prostate cancer. *Human Genet* 1999; 105: 281-7.
31. Reszka E, Wasowicz W. Genetic polymorphism of N-acetyltransferase and glutathione S-transferase related to neoplasm of genitourinary system. *Neoplasma* 2002; 49: 209-16.
32. Simard J, Dumont M, Soucy P, et al. Perspective: prostate cancer susceptibility genes. *Endocrinology* 2002; 143: 2029-40.
33. Nwosu V, Carpten J, Trent JM, et al. Heterogeneity of genetic alterations in prostate cancer: Evidence of the complex nature of the disease. *Hum Mol Genet* 2001; 10: 2313-8.
34. Valeri A, Cormier L, Moineau MP, et al. Targeted screening for prostate cancer in high risk families: Early onset is a significant risk factor for disease in first degree relatives. *J Urol* 2002; 168: 483-7.
35. Novelli G, Margiotti K, Sangiulio F, et al. Pharmacogenetics of human androgens and prostatic diseases. *Pharmacogenomics* 2001; 2: 65-72.

TIRÉS À PART

O. Cussenot



Tarifs d'abonnement pour M/S - 2004

Abonnez-vous à Médecine/Sciences

Mon règlement:

Par téléphone, notre service clientèle: 01 53 91 06 06

Uniquement pour les paiements par carte bancaire

Par fax en envoyant ce bulletin au 01 53 91 06 07

Uniquement pour les paiements par carte bancaire

N°

Date d'expiration Signature: _____

Par chèque à l'ordre de Médecine/Sciences, en envoyant ce bulletin à:

EDK

10, villa d'Orléans

75014 Paris

Pour recevoir une facture, cochez cette case

Médecine/Sciences

500, rue Sherbrooke Ouest,
bureau 800, Montréal, Québec H3A 3C6, Canada

Tarifs Canada:

Particuliers 110 \$CAN Institutions 215 \$CAN Étudiants 60 \$CAN

Je souhaite m'abonner à M/S:

Nom: Prénom:

Adresse:

Code postal Ville:

Pays:

E-mail obligatoire:

Je choisis l'abonnement:

	Particuliers			Institutions			Étudiants*			Enseignants*		
	Papier	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier	Papier + Électronique	Électronique seul	Papier	Papier + Électronique	Électronique seul
France	<input type="checkbox"/> 128 €	<input type="checkbox"/> 138 €	<input type="checkbox"/> 100 €	<input type="checkbox"/> 298 €	<input type="checkbox"/> 308 €	<input type="checkbox"/> 200 €	<input type="checkbox"/> 58 €	<input type="checkbox"/> 68 €	<input type="checkbox"/> 50 €	<input type="checkbox"/> 80 €	<input type="checkbox"/> 90 €	<input type="checkbox"/> 70 €
UE et Suisse	<input type="checkbox"/> 128 €	<input type="checkbox"/> 138 €	<input type="checkbox"/> 100 €	<input type="checkbox"/> 346 €	<input type="checkbox"/> 356 €	<input type="checkbox"/> 200 €	<input type="checkbox"/> 58 €	<input type="checkbox"/> 68 €	<input type="checkbox"/> 50 €	<input type="checkbox"/> 80 €	<input type="checkbox"/> 90 €	<input type="checkbox"/> 70 €
Autres	<input type="checkbox"/> 128 €	<input type="checkbox"/> 138 €	<input type="checkbox"/> 100 €	<input type="checkbox"/> 365 €	<input type="checkbox"/> 375 €	<input type="checkbox"/> 200 €	<input type="checkbox"/> 58 €	<input type="checkbox"/> 68 €	<input type="checkbox"/> 50 €	<input type="checkbox"/> 80 €	<input type="checkbox"/> 90 €	<input type="checkbox"/> 70 €

* Joindre un justificatif