



Épidémiologie des cancers : de l'approche descriptive à la biologie moléculaire

L'étiologie des affections cancéreuses a été et reste un sujet d'actualité important si l'on veut mener à bien une politique de prévention cohérente et efficace. L'analyse des modèles cellulaires et animaux effectuée jusque dans les années 1980 a permis de proposer un modèle de transformation cellulaire. Celui-ci implique l'apparition de mutations stables dans des gènes impliqués dans la régulation de la prolifération cellulaire. Le processus de transformation cellulaire peut être assimilé à un processus darwinien de mutations/sélections permettant

l'émergence de clones cellulaires de plus en plus malins. L'une des avancées importantes de ces dernières années est la découverte d'un nombre considérable de gènes associés aux maladies cancéreuses et la caractérisation des événements génétiques (somatiques et constitutionnels) qui altèrent leur fonction. Par ailleurs, le haut degré de polymorphisme de notre génome montre que la susceptibilité individuelle à développer un cancer est une notion très hétérogène qui sera difficile à évaluer.

L'épidémiologie consiste à analyser les variations des fréquences d'une maladie donnée en fonction de divers facteurs tels que l'environnement, des caractéristiques du mode de vie ou même plus récemment en fonction de certains polymorphismes génétiques. Dans le cadre des affections cancéreuses, il s'agit d'une discipline essentielle dont les conclusions doivent être la base de résolutions politiques et sociales qui doivent enrayer cette maladie qui tue 140 000 personnes en France chaque année. En 1981, les deux épidémiologistes anglais Richard Doll et Richard Peto indiquaient que 70 à 90% des cancers humains sont liés à l'environnement [1]. Le sens du mot environnement est pris ici dans un contexte large qui inclut la nutrition, les habitudes de vie et les expositions professionnelles. Dix-huit ans après cette publication, ces estimations n'ont pas énormément varié [2]. Ces études ont permis

d'identifier des facteurs de risques tels que le tabac, l'alcool, l'amiante ou les radiations et pour lesquels une relation de causalité avec le cancer était suffisamment probable pour justifier la mise en œuvre d'actions de préventions [3]. Ce n'est que très récemment qu'il a pu être démontré une relation directe entre ces facteurs de risque et un événement génétique précis retrouvé dans la cellule cancéreuse.

L'étiologie des cancers

Le but de cet article n'est pas de donner une vue extensive de l'histoire de la carcinogénèse, mais il est intéressant de replacer certaines situations actuelles dans un contexte historique afin de mieux apprécier l'importance des travaux actuels (Tableau I). Il est possible de remonter au XVIII^e siècle pour trouver les observations de Bernardino Ramazzini qui décrivait que le cancer du sein était particuliè-

rement fréquent chez les religieuses (1713) [4]. Cette association entre nulliparité et cancer a mis plus de 250 ans pour être confirmée avec le développement de l'endocrinologie et la reconnaissance de l'importance du système hormonal dans le cancer du sein. C'est vers la fin du XVIII^e siècle (1775) que Sir Percival Pot décrivit la haute fréquence de cancer du scrotum chez les ramoneurs [5]. Il s'agit là d'une des premières descriptions de cancers professionnels, mais il faudra attendre plus de deux siècles pour identifier le benzo(a)pyrène comme l'un des carcinogènes présents dans la suie. C'est seulement en 1996 qu'une liaison formelle a pu être établie entre exposition au benzo(a)pyrène et mutation d'un gène suppresseur de tumeur dans des cellules bronchiques [6]. Ces deux exemples sont symboliques de la diversité de l'étiologie cancéreuse associée à des processus exogènes ou endogènes.

Tableau I

ÉTIOLOGIE DES CANCERS, QUELQUES DATES HISTORIQUES*

Cancer et style de vie		
Ramazzini	1713	Fréquence importante de cancers du sein chez les religieuses
Hill	1759	Relation entre prise du tabac et cancer des fosses nasales
Soemerring	1795	Relation entre pipe et cancer des lèvres
Rigoni-stern	1842	Première statistique corrélant âge et cancer
Weinberg	1912	Cancer de l'utérus dans les populations défavorisées
Winder <i>et al.</i>	1950	Première étude épidémiologique des relations entre tabac et cancer bronchique
Doll <i>et al.</i>	1950	
Cancer et expositions professionnelles		
Pott	1775	Cancer du scrotum chez les ramoneurs
Thiersch	1865	Cancer de la peau et exposition aux UV
Härting et Hesse	1879	Cancer du poumon chez les mineurs exposés au radon de Forêt Noire
Rehn	1895	Cancer de la vessie chez les travailleurs de l'aniline
Delore	1928	Relation entre leucémie et exposition au benzène
Frieben	1902	Relation entre cancer et exposition aux rayons γ
Doll <i>et al.</i>	1955	Relation entre exposition à l'amiante et cancer bronchique
Wagner <i>et al.</i>	1960	Relation entre exposition à l'amiante et mésothéliome
Cancers expérimentaux		
Clunet	1908	Induction de sarcome chez des rats après exposition aux rayons X
Yamagiwa et Ichakawa	1915	Première expérience d'induction d'un cancer expérimental
Kennaway	1930	Isolement du BaP
Findlay	1928	Induction de cancer de la peau chez des souris exposées aux UV
Hueper <i>et al.</i>	1938	Induction de cancers de la vessie chez le chien après injection de 2-naphtylamine
Miller et Miller	1947	Nécessité de l'activation métabolique de certains carcinogènes
Boyland	1952	Fixation des carcinogènes sur l'ADN
Ames	1973	Mise au point d'un test simple pour détecter un effet mutagène
Cancer et virus (épidémiologie et études expérimentales)		
Ellerman et Bang	1908	Transmission d'une leucémie entre poulets à partir d'un extrait acellulaire (ALV)
Peyton Roux	1911	Transmission d'un sarcome entre poulets à partir d'un extrait acellulaire (RSV)
Shope	1931	Transmission de papillomes chez le lapin (HPV)
Bittner	1936	Transmission de tumeur mammaire chez la souris par l'allaitement (MMTV)
Gross <i>et al.</i>	1950	Découverte du premier rétrovirus
Epstein <i>et al.</i>	1964	Découverte de l'EBV dans les lymphomes de Burkitt
Nombreux auteurs	1985-1995	Relation entre HPV et cancer du col de l'utérus
Bréchet <i>et al.</i>	1980	Découverte de l'intégration du VHB dans les cellules de patients atteints de cancer du foie
Poiesz <i>et al.</i>	1980	Relation entre HTLV et leucémie
HTLV: <i>human T-cell leukemia/lymphoma virus</i> , VHB: virus de l'hépatite B, HPV: <i>human papillomavirus</i> , EBV: <i>Epstein-Barr virus</i> , MMTV: <i>mouse mammary tumor virus</i> , ALV: <i>avian leukosis virus</i> , RSV: <i>Rous sarcoma virus</i>		
Cancer et altérations somatiques		
Boveri	1914	Relation entre instabilité chromosomique et cancer
Nowell et Hungerford	1960	Découverte d'un chromosome anormal dans les LMC
Rowley	1973	Identification des premières translocations chromosomiques
Stehelin <i>et al.</i>	1976	Découverte des oncogènes cellulaires
Reddy <i>et al.</i>	1982	Caractérisation d'une mutation ponctuelle du gène <i>ras</i> dans des cancers humains
Takin <i>et al.</i>	1982	
Taparowsky <i>et al.</i>	1982	
LMC: leucémie myéloïde chronique.		
Cancer et mutations germinales		
Broca	1866	Description de familles à haute fréquence de cancer du sein
Watkins	1904	Description de familles à haut risque de cancers
Knudson	1971	Théorie de l'inactivation bi-allélique
Friend <i>et al.</i>	1986	Clonage du gène <i>Rb1</i>

* Il n'est pas possible de donner l'ensemble des références concernant ces travaux. Le lecteur pourra trouver un historique plus détaillé dans les revues suivantes [12, 43, 44-48].

Génétique et cancer

Il n'est pas facile de définir qui, le premier, a suggéré que le cancer pouvait être une maladie génétique. S'agit-il de Broca qui, dès 1866, décrivait une famille ayant une agrégation anormale de cancers [7] ? Ou bien de Boveri qui, en 1914, décrivait des anomalies caryotypiques dans des cellules tumorales d'oursin [8] ? Plus récemment, la découverte d'anomalies chromosomiques récurrentes associées à des hémopathies malignes (chromosome Philadelphie dans la leucémie myéloïde chronique) suggérait que des anomalies génétiques pouvaient être associées à la transformation cellulaire [9]. La découverte ultérieure que ces remaniements génétiques impliquaient des oncogènes cellulaires confirme cette hypothèse. La caractérisation d'oncogènes mutés dans des tumeurs solides en 1982 a été à la base de tout le développement de la biologie moléculaire des cancers des quinze dernières années. Le clonage du premier gène suppresseur de tumeur en 1986, et la caractérisation des mutations germinales de ce gène dans les familles atteintes de rétinoblastome ont permis de confirmer les bases de l'hérédité de certains cancers proposée par Knudson dès 1971 [10]. L'évolution technologique aidant, la détection de plusieurs types d'anomalies récurrentes associées à un type de cancer a également permis de confirmer les modèles de carcinogenèse multi-étape proposés au milieu du siècle.

Les relations entre virus et cancer ont eu une histoire plus houleuse [11]. L'implication des rétrovirus dans l'étiologie des cancers chez les animaux ne reste plus à démontrer depuis les expériences de P. Roux en 1911. Leur responsabilité dans la genèse des cancers humains est plus modeste par rapport à ce qui était annoncé il y a 20 ans [12]. En revanche, leur analyse a permis la découverte des oncogènes viraux et de leurs homologues cellulaires. Les relations virus-cancer ne sont néanmoins pas négligeables avec la découverte de virus tels que les papillomavirus, le virus d'Epstein-Barr ou les virus de l'hépatite B et C. Ces virus pertur-

bent le cycle cellulaire en altérant directement la fonction de certains oncogènes ou gènes suppresseurs de tumeur. Cette observation montre à quel point les processus de transformation cellulaire peuvent être redondants.

Modèles animaux et carcinogenèse expérimentale

La première partie de ce siècle a vu le développement de nombreux modèles animaux décrivant le pouvoir cancérigène de nombreuses substances chimiques. C'est Yamagiwa qui a été le premier à induire l'apparition d'un cancer expérimental sur des oreilles de lapin après les avoir enduites de goudrons de houille deux à trois fois par semaine pendant plusieurs mois [13]. Ces expériences ont été reprises par des centaines de chercheurs et ont conduit à la naissance de la carcinogenèse chimique expérimentale et à l'établissement de listes de composés pouvant avoir un effet carcinogène.

Les années 1950 ont été marquées par la découverte de la double hélice et la mise en évidence que la plupart des carcinogènes pouvaient se fixer sur l'ADN [14]. Les analyses moléculaires et même atomiques de ces interactions entre carcinogène et ADN ont été une avancée importante au cours de ces 20 dernières années. Les informations apportées par ces études ont fourni des explications sur les mécanismes mutationnels d'un grand nombre de carcinogènes et plus particulièrement sur leur spectre mutationnel. Ces analyses ont tout d'abord débuté chez *E. coli*, et elles ont permis de caractériser les spectres mutationnels associés à divers types de carcinogènes. Elles ont également été à la base de l'élaboration du test d'Ames* encore utilisé pour évaluer le potentiel mutagène de molécules suspectes [15]. Par la suite, ces études se sont développées

* Test d'Ames : il utilise une salmonelle typhique déficiente en enzyme de synthèse de l'histidine. En cas de mutation, les bactéries mutées récupèrent cette possibilité de synthèse. Les bactéries non mutées ne poussent donc pas dans un milieu agar sans histidine, alors que les bactéries mutées forment des colonies, en nombre proportionnel à l'effet mutagène observé.

chez les mammifères soit avec des systèmes de cellules en culture soit directement sur l'animal et plus particulièrement sur les rongeurs. Néanmoins, ces études chez les animaux doivent être interprétées avec précaution. Tout d'abord, le métabolisme des carcinogènes (activation et détoxification) est différent chez les rongeurs et les primates. Par ailleurs, les méthodes d'exposition utilisées en laboratoire sont souvent différentes de celles qui sont observées dans des situations d'exposition chronique en milieu naturel. Les modèles transgéniques (souris exprimant un oncogène muté ou souris nullizygotés pour un gène suppresseur de tumeur) ont également leurs limites. Un exemple frappant est l'utilisation des souris exprimant l'oncogène *Ha-ras* muté. Les mutations du gène *Ha-ras* sont très fréquentes dans les tumeurs cutanées murines. Les souris exprimant un transgène *Ha-ras* développent de nombreuses tumeurs cutanées et sont très sensibles aux carcinogènes. L'analyse des altérations du gène *ras* dans les cancers cutanés humains ne confirme pas cette association, le taux de mutation de ce gène étant relativement faible. Cet exemple illustre les limites et les précautions à prendre dans l'analyse des modèles animaux.

Mutations somatiques et cancer

Il est possible de résumer le processus qui conduit à la sélection d'une mutation dans un clone tumoral en 4 étapes comprenant : (1) l'introduction de lésions au niveau de l'ADN ; (2) la réparation de ces lésions ; (3) l'erreur de réplication d'une lésion non réparée ; et (4) la sélection éventuelle d'un mutant associé à un phénotype dominant (*figure 1*). Pour chacune de ces étapes, il y a une importante variabilité qui dépend à la fois du mutagène étudié, de la séquence nucléotidique lésée, du taux de réparation du gène cible et de la potentialité du produit du gène à être sélectionné dans un processus de transformation néoplasique (*figure 1*). De plus, il existe une spécificité tissulaire qui introduit une variabilité supplémentaire au niveau de ces diverses étapes.

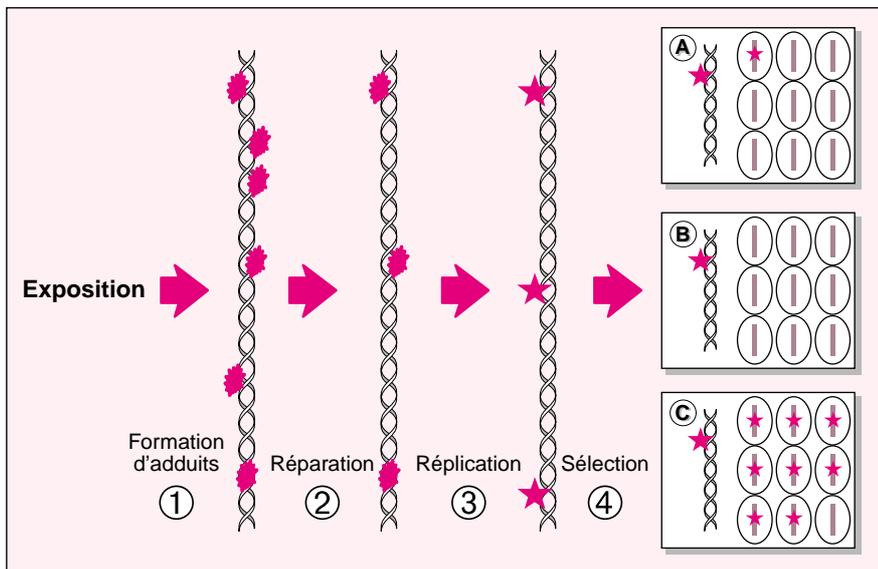


Figure 1. **Processus de fixation d'une mutation après lésion de l'ADN.** Suite à une exposition à un carcinogène, il y a formation d'adduits au niveau de l'ADN (1). Dans la plupart des cas, les divers mécanismes de réparation de l'ADN élimineront ces adduits (2). Dans de rares cas, la réplication de l'ADN se produit avant la réparation, entraînant l'incorporation d'une base erronée au niveau de l'adduit (3). Si cette erreur n'est pas réparée, la réplication suivante sera également erronée et il n'y aura plus de possibilité de correction de la part de la cellule qui aura ainsi acquis une mutation stable. En fonction de la localisation de la mutation, le phénotype induit par celle-ci pourra être neutre (A), létale (B) ou induira un avantage sélectif (C).

Étape 1: Formation des adduits

L'hétérogénéité de cette étape se situe à de multiples niveaux. Tout d'abord chaque agent mutagène a ses propres spécificités de reconnaissance au niveau nucléotidique; le benzo(a)pyrène a une affinité particulière pour les guanines alors que les UV provoquent la formation de cyclobutane dimères de pyrimidine ou des pyridines (6-4)pyrimidones. De plus, le contexte nucléotidique est aussi un élément important dans la mesure où des séquences nucléotidiques peuvent influencer de façon non négligeable la fixation d'un mutagène. L'aflatoxine B1 se fixe sur les guanines avec une affinité accrue lorsque celles-ci sont dans une séquence riche en guanine. La présence de base modifiée, en particulier les 5 méthyl-cytosines au niveau des dinucléotides CpG a également une influence sur la fixation de certains agents mutagènes. Il est également

important de garder à l'esprit la structure chromatinienne de l'ADN qui est très variable suivant l'état d'activation d'un gène et dont l'influence sur la formation des adduits n'est pas négligeable.

Étape 2: Réparation des lésions

Une discussion de l'ensemble des phénomènes de réparation est en dehors du sujet de cette revue. Néanmoins, il est important de considérer la réparation comme un phénomène biologique hétérogène qui ne se comporte pas de la même façon d'un gène à l'autre. L'ensemble des travaux effectués ces 10 dernières années indique que les gènes actifs sont mieux réparés que les gènes silencieux. D'autre part, le brin transcrit des gènes actifs est également plus rapidement réparé que le brin non transcrit. Il est également possible de détecter une spécificité tissulaire dans la réparation de certains gènes.

L'intervalle de temps entre la lésion de l'ADN et la longueur du cycle cellulaire affecte également le taux de mutations. Ce taux sera d'autant plus élevé que ce délai sera court.

Étape 3: Transformation d'un adduit en mutation stable

La réplication d'un ADN ayant un adduit est un processus hautement mutagène. Il est la principale source des mutations observées. Il s'agit d'un phénomène complexe qu'il est difficile d'évaluer quantitativement. C'est à cette étape que la lésion spécifiera le type de mutation qui pourra ensuite être visualisée comme une « empreinte ». En effet, chaque lésion n'introduira pas le même type d'erreur et suivant la base appariée à la lésion, on obtiendra un événement mutationnel caractéristique du mutagène utilisé. Il existe un grand nombre de données expérimentales qui valident le modèle décrit ci-dessus. Il s'agit tout d'abord des expériences pionnières de Miller *et al.* qui a découvert la multiplicité des spectres mutationnels de divers agents mutagènes chez *E. coli* [16]. Par la suite, ces travaux ont été confirmés dans des modèles de cellules de mammifères ou chez des animaux. Néanmoins, pour des raisons à la fois méthodologiques et éthiques aucune donnée de ce type n'est disponible chez l'homme.

Étape 4: Sélection des mutations

On peut généraliser en divisant les mutations en trois catégories: la première correspond aux mutations dites « neutres » qui n'induisent pas de phénotype particulier car elles ne se situent pas dans des séquences essentielles aux fonctions cellulaires. La mutation persistera dans un petit nombre de cellules en fonction de leur taux de division. La seconde catégorie concerne les mutations létales qui vont altérer un gène vital pour la survie cellulaire. Dans ce cas, la cellule sera immédiatement éliminée et il n'y aura pas de perpétuation de la mutation. Il est très difficile d'évaluer la fréquence de telles mutations; du fait de la diploïdie du génome humain, il est vraisemblable que ce type de mutation soit rare

mais cela reste à prouver expérimentalement. La troisième catégorie de mutations concerne celles qui donnent un avantage sélectif à la cellule et qui vont lui permettre de se développer aux dépens des autres cellules. Ces cellules pourront être à la base de la production d'un clone malin qui, avec l'émergence d'autres mutations, va donner naissance à une tumeur. Au niveau de cette étape, il est essentiel d'incorporer la notion de « sites sélectionnables ». En effet, pour chaque gène, le nombre de codons cibles pouvant conduire à une activation oncogénique ou à une perte de fonction sera très variable. Dans le cas des oncogènes, ce nombre sera relativement restreint (codons 12, 13 et 61 pour *ras*). Pour les gènes suppresseurs de tumeur, il devrait être plus important car il est plus facile d'inactiver un gène. Un grand nombre de gènes suppresseurs de tumeurs sont inactivés par des délétions de plus ou moins grandes tailles (*APC*, *BRCA1*, *hMLH1*) [17].

L'analyse du spectre mutationnel d'un gène donné peut donc être une vue très biaisée du processus de mutagenèse auquel il a été soumis. Les mutations détectées sont dépendantes non seulement du nombre de « sites sélectionnables » de ce gène, mais également, comme indiqué ci-dessus, de son taux de réparation, de sa séquence et des modifications associées (méthylation). Pour le gène *p53*, il est très vraisemblable que de nombreux biais fonctionnels soient en jeu car la sélection de mutants oncogéniques dominants pourrait être spécifique de certains tissus (*m/s 1998, n° 8-9, p. 973*).

Relation entre cancer et polymorphisme des enzymes du métabolisme des xénobiotiques

Les xénobiotiques sont des molécules de faible masse moléculaire étrangères à l'organisme, comme des médicaments, des composants de la fumée de cigarette, des polluants atmosphériques, des composés d'origine alimentaire. Nous y sommes constamment et inévitablement exposés. Ces substances sont fréquemment hydrophobes et peuvent comporter des

groupements chimiques réactifs [18]. Leur métabolisme est donc nécessaire soit pour les rendre plus hydrophiles et donc plus faciles à éliminer, soit pour neutraliser leurs groupements réactifs. Compte tenu de l'immense variabilité de structures chimiques potentielles et de réactions à catalyser, il existe un vaste nombre d'enzymes du métabolisme des xénobiotiques, chaque catégorie comportant de nombreuses isoformes dont l'activité fonctionnelle est très variable. Les produits de ce métabolisme sont généralement moins toxiques que le produit parent mais, dans certains cas, les métabolites produits peuvent être toxiques. L'équilibre entre ces voies dépend de la nature et de l'expression des enzymes du métabolisme des xénobiotiques et, en particulier, des cytochromes P450 (*CYP*), des N-acétyltransférases et des glutathion-S-transférases (*GST*): cette expression peut varier en fonction de facteurs génétiques, environnementaux ou physiopathologiques. Il est donc raisonnable de penser que l'activité biologique résultant de l'ensemble de ces paramètres aura une influence non négligeable sur la susceptibilité individuelle à l'exposition à des carcinogènes exogènes. De nombreuses études ont tenté de relier certains de ces polymorphismes avec une fréquence plus élevée de cancers et notamment de cancers bronchiques [19]. Il n'existe pas pour l'instant de travail univoque mais plusieurs tendances se dégagent. Un risque élevé de cancer bronchique est associé à l'expression du polymorphisme *Msp I* du gène *CYP1A1* [20-22]. Cette association n'a été retrouvée que chez des populations asiatiques et n'est pas observée dans des populations caucasiennes. On observe également une association entre cancer du poumon (plus particulièrement les carcinomes à petites cellules) et le polymorphisme *GSTM1 nul* (délétion du gène), quelle que soit l'origine ethnique de la population [23, 24].

Dans le cas du gène *p53*, de nombreuses études ont tenté de corréler la fréquence et le profil des mutations avec le polymorphisme des enzymes *gst* et *cyp* dans divers types de cancer [25-29]. L'ensemble des résul-

tats publiés est très contradictoire et aucune tendance particulière ne se dégage à l'heure actuelle. Néanmoins, plusieurs études japonaises montrent que le polymorphisme Val/Val du gène *CYP1A1* et le génotype *GSTM1* délété sont associés à une plus grande fréquence de mutations du gène *p53* [20, 30].

Il est important de garder à l'esprit que ce métabolisme des xénobiotiques est soumis à l'action de multiples enzymes et que l'examen d'une ou deux enzymes de cette voie n'est peut-être pas assez discriminatif. L'analyse multiparamétrique de l'ensemble de ces gènes par des approches de recherche de SNP (*single nucleotide polymorphism*) sur puce à ADN devrait donner une nouvelle dimension à ce type d'étude.

Relation entre polymorphisme et cancer

Plusieurs oncogènes (*Ha-ras*, *c-myc*, *ets1*) et gènes suppresseurs de tumeurs (*APC*, *p53*) (*m/s 1998, n° 1, p. 114*) contiennent des polymorphismes introniques ou exoniques. Il est donc tentant, surtout dans le cas d'un polymorphisme exonique, de rechercher leur représentativité dans des populations normales ou cancéreuses. Dans le cas de *Ha-ras*, l'association d'un polymorphisme intronique rare avec divers types de cancers est encore très discutée. Dans le cas de *ets1*, deux polymorphismes (l'un dans l'intron 7, l'autre dans la partie 3' non codante) ont été retrouvés préférentiellement associés à l'apparition de leucémies. Aucune donnée biologique n'est disponible pour comprendre cette association. Dans le cas du gène *APC* (gène suppresseur de tumeur fréquemment muté dans le cancer du côlon), le polymorphisme I1307K (Isoleucine *versus* Lysine) est uniquement retrouvé dans la population juive ashkénaze (6%). Ce polymorphisme est associé à une prédisposition importante à développer un cancer du côlon [31]. Au niveau de l'ADN on retrouve une suite de 8 A au lieu de la séquence AAATAAAA. Les deux protéines (Iso ou Lys 1307) ont des propriétés biologiques similaires. En revanche, la présence d'une

suite de A peut induire une instabilité génétique qui se traduit par une augmentation de la fréquence de mutation de types *frameshift* à cette position. Plusieurs gènes impliqués dans la réparation de l'ADN sont associés à une prédisposition à développer des cancers du sein (*BRCA1* et *BRCA2*) (*m/s* 1996, n° 11, p. 1271), du côlon (*MLH1*, *MSH2*), de la peau (*XPA*, *XPB*) ou des leucémies (*ATM*) (*m/s* 1998, n° 8-9, p. 973). Il s'agit en général de grands gènes dont l'activité biologique semble être associée à une voie de signalisation générale qui est amorcée après cassure double brins de l'ADN. Il sera important et indispensable de vérifier si les polymorphismes retrouvés dans ces gènes peuvent être associés à une plus grande susceptibilité à développer des cancers.

Le gène *p53* contient plusieurs polymorphismes au niveau exonique ou intronique. Le polymorphisme du codon 72 (CGC /CCC, Arg/Pro) est le plus intéressant car il introduit un changement non négligeable au niveau de la structure de la protéine *p53* (ces deux *p53* ne migrent pas de la même façon sur un gel de polyacrylamide dans des conditions dénaturantes). De nombreuses études avaient tenté de trouver des variations dans les activités biologiques de ces deux formes de *p53* mais sans aucun résultat évident. L'analyse de l'association préférentielle de ces polymorphismes du gène *p53* avec certains cancers n'a pas donné de résultat probant [32-36].

En 1998, Storey *et al.* ont montré que la forme *p53*^{Arg} est plus sensible à la dégradation induite par la protéine E6 des HPV (*human papillomavirus*) que la forme *p53*^{Pro} [37]. Le pouvoir transformant de ces virus passe par l'inactivation des gènes suppresseurs de tumeur *p53* (par la protéine E6) et *Rb* (par la protéine E7) (*m/s* 1989, n° 4, p. 259). Il est donc tentant de penser que la forme *p53*^{Pro} serait préférentiellement sélectionnée dans les néoplasies liées à ces infections virales comme les cancers du col de l'utérus. L'étude de Storey *et al.* montrait que le risque de développer ce cancer était 7 fois plus élevé chez les patientes ayant une forme *p53*^{Arg} par

rapport à celles ayant la forme *p53*^{Pro} [37]. Ce travail suggérait que l'analyse de ce polymorphisme pouvait être importante dans des populations à forte contamination par les HPV comme en Amérique du Sud. Depuis cette publication, pas moins de 7 autres articles, regroupant plus de 1 000 malades montrent une absence totale de corrélation entre cancer du col de l'utérus et ce polymorphisme du gène *p53* [38-40]. En revanche, la susceptibilité accrue de la forme *p53*^{Arg} à la protéine E6 est confirmée. La raison de cette controverse n'est pas encore établie à l'heure actuelle. Plus récemment, Marin *et al.* ont montré que les *p53* mutantes ayant un résidu Arg en position 72 avait la propriété de se fixer spécifiquement sur la protéine p73, un membre de la famille *p53*. Cette activité transdominante des mutants *p53* vis-à-vis de la p73, pourrait expliquer pourquoi ces auteurs ont retrouvé une plus grande fréquence de mutations et de rétention de l'allèle Arg dans des cancers de la peau [41].

Conclusions

Les progrès récents de la biologie ont permis de définir une plate-forme génétique qui est à la base de la transformation cancéreuse. Si l'on reprend les concepts développés récemment dans la revue de Hanahan et Weinberg, au moins six voies de signalisations doivent être altérées pour qu'une cellule normale puisse passer à l'état de cancer; (1) l'insensibilité aux signaux d'inhibition de la croissance; (2) l'autosuffisance en signaux de croissance; (3) La capacité de la cellule d'échapper à la mort cellulaire programmée (apoptose); (4) l'acquisition d'un potentiel illimité de croissance (immortalisation); (5) la capacité des cellules tumorales de susciter la néo-angiogenèse; (6) leur capacité au caractère invasif et à la production de métastases [42]. L'acquisition de ces diverses altérations se fait de façon différente d'un type de cancer à l'autre et avec une chronologie qui semble également dépendre du type de cancer.

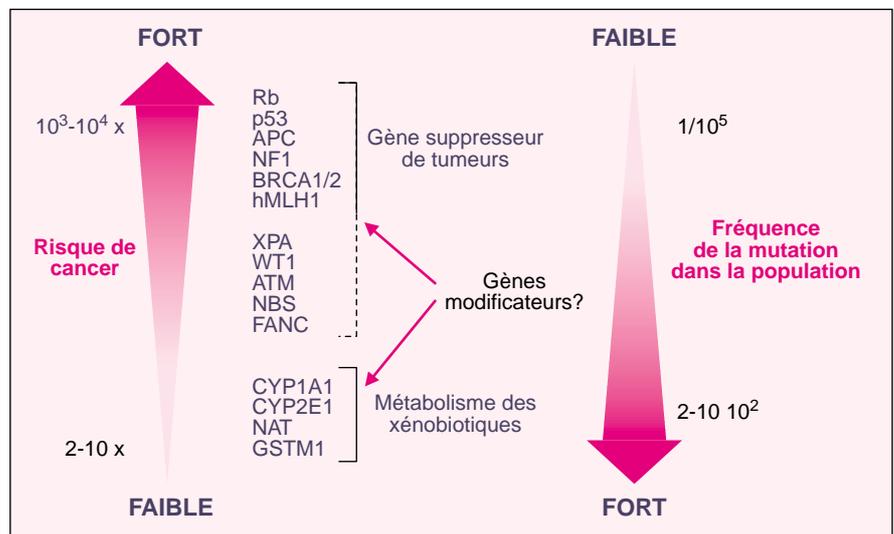


Figure 2. **Relation entre risque de cancer et mutations/polymorphismes.** La très haute fréquence de cancers observée dans des familles ayant une mutation germinale d'un gène suppresseur de tumeur tel que *Rb* ou *p53* est compensée par la rareté des mutations. En revanche, la fréquence importante des polymorphismes dans les enzymes du métabolisme des xénobiotiques est compensée par le très faible risque associé à ces allèles. Entre ces deux catégories de gènes, il est possible d'inclure ceux qui sont impliqués dans des maladies génétiques mendélienne ayant une composante monogénique compliquées de cancers telle que l'ataxie télangiectasie (*ATM*), l'anémie de Fanconi (*FANC*), le xeroderma pigmentosum (*XPA*, *XPB*) ou le syndrome de Wilms (*wt1*).

Deux catégories de gènes impliqués dans la susceptibilité au cancer ont été bien caractérisées.

1. Les gènes suppresseurs de tumeurs dont les altérations germinales sont associées à une très forte susceptibilité à développer un cancer. La pénétrance de ces mutations peut être très variable (entre 30 % pour les leucémies chez les patients ATM à 90% dans le syndrome de Li Fraumeni avec les mutations du gène *p53*) (*m/s* 1992, n°5, p. 492). Néanmoins, ces mutations germinales sont relativement rares dans la population.

2. Les divers polymorphismes des gènes impliqués dans le métabolisme des xénobiotiques qui sont à la base de l'hétérogénéité individuelle dans interactions avec l'environnement. Ils ont un effet beaucoup plus modeste sur la susceptibilité au cancer mais sont beaucoup plus fréquents dans la population générale (figure 2). Il est aussi important de ne pas oublier le concept de gène modificateur dont le polymorphisme fonctionnel pourrait influencer l'activité de certains gènes suppresseurs de tumeur. Ce concept, bien documenté chez la souris, reste à être validé chez l'homme. Il y a donc une corrélation inverse entre la fréquence de ces polymorphismes/altérations et leur pénétrance. Seules des approches d'analyse globale à grande échelle, devraient permettre de vérifier l'impact de ces génotypes sur la susceptibilité au cancer afin de pouvoir développer une politique de prévention qui ciblera les individus les plus susceptibles. La prochaine disponibilité de la séquence du génome humain et la mise en oeuvre de nouvelles méthodes d'analyse globale du génome à haut débit seront particulièrement utiles pour ces analyses ■

Remerciements

Je suis reconnaissant à N. Basset-Seguïn, P. Beaune, S. Benhamou, K. Bensaad, M. Lebras, D. Marzin, J.C. Pairon, E. Sage, B. Salles, A. Sarasin ainsi qu'aux rapporteurs anonymes pour leur lecture critique de ce manuscrit.

RÉFÉRENCES

- Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981; 66: 1192-308.
- Doll R. Epidemiological evidence of the effects of behaviour and the environment on the risk of human cancer. *Recent Results Cancer Res* 1998; 154: 3-21.
- Hill C, Doyon F, Sancho-Garnier H. Épidémiologie des cancers. Paris: Editions INSERM, 1997.
- Ramazzini B. *De virginum vestalium valetudine tuenda dissertatio* (a dissertation on the care of the health of nuns). *J Occup Med* 1965; 7: 516-20.
- Henschen F. Yamagiwa's tar cancer and its historical significance. From Percival Pott to Katsusaburo Yamagiwa. *Gann* 1968; 59: 447-51.
- Denissenko MF, Pao A, Tang MS, Pfeifer GP. Preferential formation of benzo[a]pyrene adducts at lung cancer mutational hotspots in P53. *Science* 1996; 274: 430-2.
- Broca P. *Traité des tumeurs*. Paris: Asselin 1866-1869: 80-5.
- Boveri T. *Zur Frage der Entstehung maligner Tumoren*. Jena: Gustav Fischer Verlag, 1914.
- Nowell PC, Hungerford DA. A minute chromosome in human granulocytic leukemia. *Science* 1960; 132: 1497.
- Knudson JAG. Mutation and cancer: statistical study of retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1971; 68: 820-3.
- Trentin JJ, Yabe Y, Taylor G. The quest for human cancer viruses. *Science* 1962; 137: 835-41.
- Wold WS, Green M. Historic milestones in cancer virology. *Semin Oncol* 1979; 6: 461-78.
- Yamagiwa K, Ichikawa K. Experimental study of the pathogenesis of carcinoma. *J Cancer Res* 1918; 3: 1-29.
- Boylard E. Different types of carcinogens and their possible modes of action. *Cancer Res* 1952; 12: 77-84.
- Ames BN, Durston WE, Yamasaki E, Lee FD. Carcinogens are mutagens: A simple test system combining liver homogenates for activation and bacteria for detection. *Proc Natl Acad Sci USA* 1975; 70: 2281-5.
- Miller JH. Carcinogens induce targeted mutations in *Escherichia coli*. *Cell* 1982; 31: 5-7.
- Greenblatt MS, Bennett WP, Hollstein M, Harris CC. Mutations in the *p53* tumor suppressor gene: clues to cancer etiology and molecular pathogenesis. *Cancer Res* 1994; 54: 4855-78.
- Hirvonen A. Polymorphisms of xenobiotic-metabolizing enzymes and susceptibility to cancer. *Environ Health Perspect* 1999; 107 (suppl 1): 37-47.
- D'Errico A, Malats N, Vineis P, Boffetta P. Review of studies of selected metabolic polymorphisms and cancer, chapter 23. *IARC Sci Publ* 1999; 148: 323-93.
- Kawajiri K, Eguchi H, Nakachi K, Sekiya T, Yamamoto M. Association of CYP1A1 germ line polymorphisms with mutations of the *p53* gene in lung cancer. *Cancer Res* 1996; 56: 72-6.
- Nakachi K, Imai K, Hayashi S, Watanabe J, Kawajiri K. Genetic susceptibility to squamous cell carcinoma of the lung in relation to cigarette smoking dose. *Cancer Res* 1991; 51: 5177-80.
- Xu X, Kelsey KT, Wiencke JK, Wain JC, Christiani DC. Cytochrome P450 CYP1A1 MspI polymorphism and lung cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996; 5: 687-92.
- McWilliams JE, Sanderson BJ, Harris EL, Richert-Boe KE and Henner WD. Glutathione S-transferase M1 (GSTM1) deficiency and lung cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1995; 4: 589-94.
- 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: 1159-64.
- Oyama T, Kawamoto T, Mizoue T, et al. *p53* mutations of lung cancer are not significantly affected by CYP1A1 or GSTM1 polymorphisms. *Int J Oncol* 1997; 11: 305-9.
- Ohshima S, Xu Y. *p53* gene mutations, and CYP1A1 and GSTM1 genotypes in pulmonary squamous cell carcinomas. *J Clin Pathol Mol Pathol* 1997; 50: 108-10.
- Kawajiri K, Nakachi K, Imai K, Watanabe J, Hayashi SI. Germ line polymorphisms of *p53* and CYP1A1 genes involved in human lung cancer. *Carcinogenesis* 1993; 14: 1085-9.
- Perrett CW, Clayton RN, Pistorello M, et al. GSTM1 and CYP2D6 genotype frequencies in patients with pituitary tumours: effects on *p53*, ras and gsp. *Carcinogenesis* 1995; 16: 1643-5.
- Ryberg D, Kure E, Lystad S, et al. *p53* mutations in lung tumors: relationship to putative susceptibility markers for cancer. *Cancer Res* 1994; 54: 1551-5.
- Hayashi S, Watanabe J, Kawajiri K. High susceptibility to lung cancer analyzed in terms of combined genotypes of P450IA1 and Mu-class glutathione S-transferase genes. *Jpn J Cancer Res* 1992; 83: 866-70.
- Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to a hypermutable tract in APC. *Nat Genet* 1997; 17: 79-83.

RÉFÉRENCES

32. Wu WJ, Kakehi Y, Habuchi T, *et al.* Allelic frequency of p53 gene codon 72 polymorphism in urologic cancers. *Jpn J Cancer Res* 1995; 86: 730-6.
33. Yung WCW, Ng MH, Sham JST, Choy DTK. p53 codon 72 polymorphism in nasopharyngeal carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1997; 93: 181-2.
34. Murata M, Tagawa M, Kimura H, Kakisawa K, Shirasawa H, Fujisawa T. Correlation of the mutation of p53 gene and the polymorphism at codon 72 in smoking-related non-small cell lung cancer patients. *Int J Oncol* 1998; 12: 577-81.
35. Weston A, Caporaso NE, Perrin LS, *et al.* Relationship of H-Ras-1, l-myc, and p53 polymorphisms with lung cancer risk and prognosis. *Environ Health Perspect* 1992; 98: 61-7.
36. Felley-Bosco E, Weston A, Cawley HM, Bennett WP, Harris CC. Functional studies of a Germ-Line polymorphism at codon-47 within the p53 gene. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 752-9.
37. Storey A, Thomas M, Kalita A, *et al.* Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. *Nature* 1998; 393: 229-34.
38. Helland A, Langerod A, Johnsen H, Olsen AO, Skovlund E, BorresenDale AL. p53 polymorphism and risk of cervical cancer. *Nature* 1998; 396: 530-1.
39. Rosenthal AN, Ryan A, AlJehani RM, Storey A, Harwood CA, Jacobs IJ. p53 codon 72 polymorphism and risk of cervical cancer in UK. *Lancet* 1998; 352: 871-2.
40. Storey A, Thomas M, Kalita A, *et al.* p53 polymorphism and risk of cervical cancer: reply. *Nature* 1998; 396: 532.
41. Marin MC, Jost CA, Brooks LA, *et al.* A common polymorphism acts as an intragenic modifier of mutant p53 behaviour. *Nat Genet* 2000; 25: 47-54.
42. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100: 57-70.
43. Kardinal CG. Historic milestones in cancer research. *Semin Oncol* 1979; 6: 395-541.
44. Miller JA. Carcinogenesis by chemicals: an overview-G. H. A. Clowes memorial lecture. *Cancer Res* 1970; 30: 559-76.
45. Fisher ER, Hermann CM. Historic milestones in cancer pathology. *Semin Oncol* 1979; 6: 428-32.
46. Kaplan HS. Historic milestones in radiobiology and radiation therapy. *Semin Oncol* 1979; 6: 479-89.
47. Kardinal CG, Yarbrow JW. A conceptual history of cancer. *Semin Oncol* 1979; 6: 396-408.
48. Petrakis NL. Historic milestones in cancer epidemiology. *Semin Oncol* 1979; 6: 433-44.

Summary

Cancer epidemiology: from the description to molecular biology

Study of the etiology of malignant diseases has been and must remain at the forefront of research if a coherent and effective policy of prevention is to be adopted. In the 1980s, studies in cellular and animal models provided evidence that cellular transformation occurs through the establishment of stable mutations in the genes involved in regulation of cell growth. Cell transformation can be described as a darwinian mechanism with the mutation and selection of cells with increasing malignancy. One of the important advances in more recent years has been the discovery that many cancer are associated with specific genes, and the elucidation of the genetic events (somatics or germinals) which alter the function of these genes. Furthermore, the high degree of polymorphism of the human genome indicates that the individual susceptibility to develop a cancer is a very heterogeneous concept that will be difficult to evaluate.

Thierry Soussi

Institut Curie, Unité de génotoxicologie des tumeurs, Institut Curie, 26, rue d'Ulm, 75248 Paris Cedex 05, France.

TIRÉS À PART

T. Soussi.