
Synthèse

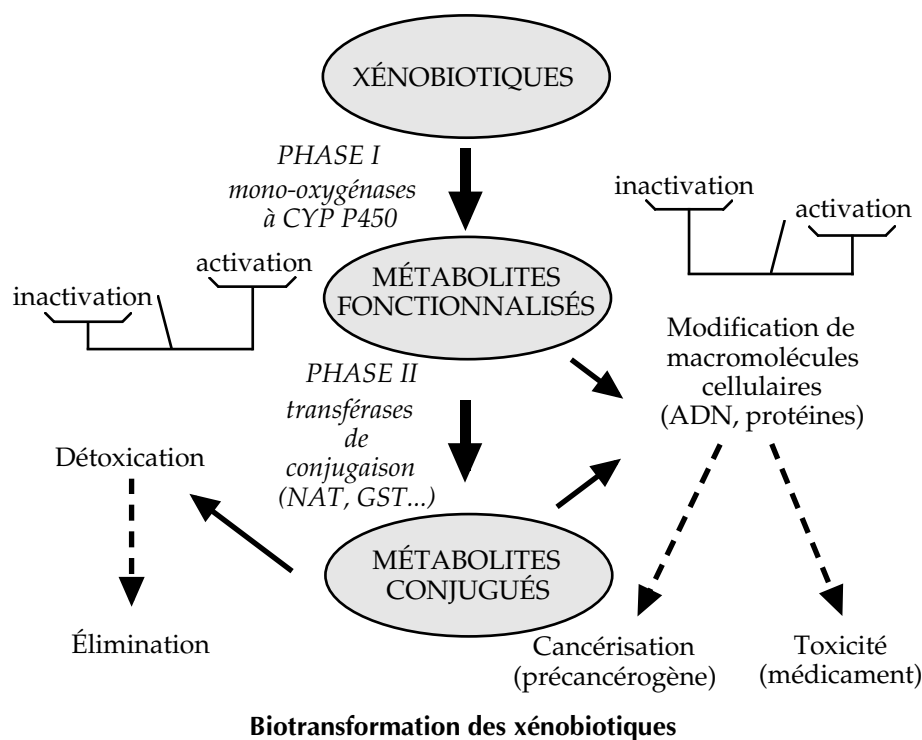
Le concept de susceptibilité génétique au cancer n'est pas nouveau. De nombreux exemples ont montré que la transmission héréditaire de certaines mutations était associée à un très haut risque de cancers tels que le rétinoblastome, le syndrome de Li-Frauméni, la polypose adénomateuse ou certains cancers du sein. Cependant, ces mutations sont très rares dans la population générale et leur contribution à l'incidence des cancers est faible. Par ailleurs, on sait qu'un grand nombre de cancers sont dus à des facteurs environnementaux. De nombreuses études épidémiologiques ont montré le rôle des expositions professionnelles (hydrocarbures aromatiques polycycliques, amiante, amines aromatiques, benzène, chlorure de vinyle...) dans le développement de cancers. La plupart de ces substances n'ont pas d'effet cancérigène direct, c'est au cours des étapes de leur métabolisme qu'apparaissent des métabolites réactifs susceptibles de léser l'ADN. Certains gènes codant les enzymes impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques (EMX) sont polymorphes. Ces polymorphismes peuvent être associés à des activités enzymatiques variables. Des études épidémiologiques ont recherché l'association entre ces polymorphismes et certains cancers.

Les interactions entre facteurs génétiques et environnementaux constituent un axe de recherche en plein essor. Dans ce domaine, la majorité des études épidémiologiques sur le cancer ont porté sur les polymorphismes des gènes codant des EMX. Il est possible que d'autres gènes soient impliqués dans la susceptibilité au cancer (par exemple ceux qui interviennent dans la réparation de l'ADN, la transduction du signal et la régulation du cycle cellulaire). Cependant, les variants de ces gènes ont fait l'objet de très peu d'études jusqu'à ce jour.

Certaines pathologies allergiques comme l'asthme ont une composante génétique qui a été suggérée par les études familiales et les études de jumeaux. Des recherches sont actuellement en cours pour mettre en évidence les gènes, probablement nombreux, qui sont concernés. Jusqu'à présent, les études génétiques ont principalement concerné les gènes impliqués dans la réponse immunitaire et les processus inflammatoires, alors que les gènes des EMX n'ont fait l'objet que de peu d'études. L'asthme et ses phénotypes intermédiaires associés, hyperréactivité bronchique et atopie, résultent vraisemblablement des interactions de multiples facteurs génétiques et environnementaux. Il existe encore peu d'études ayant recherché ces interactions.

Enzymes du métabolisme des cancérogènes chimiques et polymorphismes génétiques de ces enzymes dans les populations

Les cancérogènes chimiques subissent en général plusieurs transformations métaboliques dans l'organisme, ce qui peut conduire à leur élimination mais aussi parfois à la formation de composés capables d'altérer les macromolécules cellulaires. Ces biotransformations ont lieu selon deux phases réactionnelles, dites phase I (fonctionnalisation) et II (conjugaison), catalysées par les enzymes du métabolisme des xénobiotiques.



Certaines enzymes présentent un polymorphisme d'origine génétique dont l'étude constitue l'un des objectifs de la pharmacogénétique. Les mono-oxygénases à cytochrome P450 (CYP) dans la phase I, les glutathion S-transférases (GST) et les arylamine N-acétyltransférases (NAT) dans la phase II figurent parmi les enzymes polymorphes les plus étudiées.

Ces polymorphismes génétiques sont associés à de nombreux variants enzymatiques pouvant présenter des caractéristiques fonctionnelles et structurales distinctes. Les fréquences des allèles correspondants sont extrêmement variables pour un même gène, et entre les différentes populations humaines.

Exemples de polymorphisme des enzymes de phase I et phase II

Gènes	Locus	Nombre d'allèles
Enzymes de phase I		
<i>CYP1A1</i>	15q22-24	5
<i>CYP2A2</i>	19q13.1-13.2	4
<i>CYP2C9</i>	10q24.1	3
<i>CYP2C18</i>	10q24.1	3
<i>CYP2C19</i>	10q24.1	8
<i>CYP2D6</i>	22q13.1	> 50
<i>CYP2E1</i>	10q24.3-ter	14
Enzymes de phase II		
<i>NAT1</i>	8q21.3-23.1	24
<i>NAT2</i>	8q21.3-23.1	26
<i>GSTM1</i>	1p13.3	3
<i>GSTM3</i>	1p13.3	2
<i>GSTT1</i>	22q11.2	2
<i>GSTP1</i>	11q13	4

CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; NAT : arylamine *N*-acétyltransférase ; GSTM : glutathion *S*-transférase

En l'absence de substrat spécifique, les formes alléliques d'un gène d'EMX donné ne devraient pas avoir *a priori* d'effet sur le risque de cancer. Un même composé cancérigène peut, en raison de l'existence de multiples voies de biotransformation, subir l'action de plusieurs enzymes polymorphes. De plus, les effets induits par certains variants défectueux peuvent être compensés par l'intervention d'autres voies réactionnelles antagonistes ou synergiques. De nombreux processus d'induction et de répression génique, parfois sous le contrôle des propres substrats de ces enzymes, viennent encore compliquer l'étude des voies métaboliques. En conséquence, les polymorphismes génétiques des enzymes du métabolisme des xénobiotiques ne peuvent pas expliquer à eux seuls l'ensemble des variations métaboliques interindividuelles.

Métabolisme des principaux cancérigènes chimiques

Le métabolisme des substances organiques et minérales est parfois très complexe et il reste encore de nombreuses incertitudes quant à la nature précise des réactions entre les métabolites et les constituants cellulaires des différents tissus. La connaissance de ce métabolisme provient en majorité d'études expérimentales, réalisées le plus souvent sur cellules hépatiques. Les quantités relatives des métabolites d'une même substance peuvent être différentes d'un animal à l'autre, et surtout de l'animal à l'homme, ce qui rend difficile les extrapolations interspèces.

Le métabolisme de certains composés organiques fait appel à de nombreuses enzymes pouvant conduire à la formation d'un nombre important d'intermédiaires réactifs. Pour le benzo[a]pyrène, par exemple, l'activité de la mono-oxygénase à cytochrome P450 (CYP) de type CYP1A1 peut conduire à 6 dérivés différents, pour la plupart des époxydes transformés ensuite en diols par les époxyhydrolases (EH) ; les CYP1A1 peuvent ensuite à nouveau intervenir pour donner les diols époxydes dont certains pourront réagir avec les glutathion *S*-transférases (GST) ou former des adduits. D'autres métabolites engendrent des quinones et hydroquinones qui seront soit sulfo- ou glucurono-conjugués, soit en équilibre sous l'influence de quinone réductases. D'autres réactions sont également en équilibre : les époxydes formés peuvent régénérer le produit initial sous l'action d'époxyréductases. D'autre part, les prostaglandines-synthétases peuvent agir comme les CYP1A1, et les hydroquinones peuvent libérer des espèces réactives de l'oxygène.

Ainsi, pour appréhender le rôle du métabolisme des hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) dans la survenue de cancer, il faudrait pouvoir mesurer l'ensemble des activités enzymatiques correspondant aux différentes voies métaboliques. Ceci impliquerait de connaître l'activité des enzymes GST, époxyhydrolase, CYP, quinones réductases, prostaglandine-synthétases, glucurono- et sulfoconjugas, superoxyde dismutase (SOD). L'activité d'enzymes localisées en dehors des organes cibles peut également contribuer à la formation de molécules réactives et ce paramètre doit être pris en compte. Bien sûr, devant cette complexité enzymatique, il est possible de simplifier en ne considérant que les activités qui paraissent les plus importantes (CYP et

Exemples de cancérogènes chimiques en milieu professionnel et enzymes polymorphes potentiellement impliquées dans leur métabolisme

Composés cancérogènes	Enzymes
Hydrocarbures polycycliques aromatiques benzo[a]pyrène, dibenz[a,h]anthracène...	CYP1A1, mEH, GSTM1, NQO1
Aromatiques benzène, styrène, oxyde de styrène	CYP2E1, GSTM1, NQO1
Amines aromatiques et hydrazines 4-amino-biphényle, 2-naphtyl-amine, benzidine, hydrazine	NAT1, NAT2
Nitrosamines <i>N,N</i> -nitrosodiméthylamine <i>N,N</i> -nitrosodiéthylamine	CYP2E1, CYP2A6
Alcanes et alcènes acrylonitrile, thioacétamide, dibromoéthane, 1,2-dichloroéthane tétrachlorométhane chlorure de vinyle oxyde d'éthylène, trichloroéthylène* 1,3-butadiène	CYP2E1 CYP2E1 CYP2E1, ADH, ALDH GSTT1 CYP2A6, CYP2E1, mEH, GSTT1, GSTM1

* substance cancérogène de catégorie 3 ; CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; mEH : époxyhydrolase microsomale ; GST : glutathion *S*-transférase ; NAT : *N*-acétyl transférase ; NQO1 : NAD(P)H-quinone oxydoréductase ; ADH : alcool déshydrogénase ; ALDH : aldéhyde déshydrogénase

GST), mais, s'il existe des réactions préférentielles avec le CYP1A1, d'autres CYP peuvent intervenir, la spécificité de substrat étant relative. Encore faut-il ne pas s'arrêter à ce stade car, si la formation d'adduits représente un risque génotoxique, des enzymes de réparation peuvent encore moduler cet effet. Les études épidémiologiques ont l'obligation de simplifier les investigations, en raison des effectifs qui seraient nécessaires pour évaluer l'effet d'un grand nombre d'enzymes, comme c'est le cas pour le métabolisme du benzo[a]pyrène.

Pour certains cancérogènes comme l'amiante ou des métaux comme le nickel ou les dérivés hexavalents du chrome, on peut s'interroger sur le rôle des enzymes codées par les gènes *GSTM1*, *GSTT1*, *NAT2* ou *CYP2D6* dans le mécanisme d'action toxique qui a été évalué dans certaines études épidémiologiques.

La connaissance du métabolisme des substances toxiques et cancérogènes est encore insuffisante chez l'homme et ne tient pas compte des différences de capacité de transformation métabolique d'un organe à l'autre. Ainsi, la comparaison des degrés de formation d'adduits montre que, dans les cellules pulmonaires, la métabolisation des HAP est beaucoup plus faible, de plusieurs ordres de grandeur, qu'au niveau hépatique. Les niveaux d'adduits ont dans la plupart des études été mesurés dans les leucocytes périphériques. De tels résultats sont difficilement extrapolables à d'autres organes, et en particulier au poumon.

Polymorphismes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques et cancers liés au tabac

Un bilan des études épidémiologiques conduites sur les associations possibles entre les cancers liés au tabac et certains polymorphismes génétiques a récemment été publié dans une monographie scientifique du CIRC. Ce bilan met en évidence une augmentation du risque de cancer du poumon associée à la délétion du gène *GSTM1* ou au polymorphisme *CYP1A1* *MspI* (présent dans les allèles *CYP1A1**2A et *CYP1A1**2B) uniquement chez les Asiatiques. Une augmentation du risque de cancer de la vessie est associée au génotype *NAT2* correspondant au phénotype « acétyleur lent » dans les populations caucasiennes uniquement. Cette dernière relation n'est pas retrouvée dans les études concernant les cancers du poumon. Des études basées sur des mesures d'activité ont également mis en évidence une augmentation du risque de cancer du poumon associée à une activité AHH (*aryl hydrocarbon hydrolase*) élevée. Les résultats concernant le *CYP2D6* diffèrent selon que l'on considère le phénotype *CYP2D6* EM (*extensive metabolizer*) ou le génotype *CYP2D6* EM, une association étant observée avec le phénotype et non avec le génotype. Il est difficile d'interpréter ce résultat et ceci pourrait suggérer une relation complexe entre génotype et activité enzymatique.

Pour d'autres polymorphismes, les données épidémiologiques sont insuffisantes ou contradictoires, ou bien encore absentes. En particulier, les relations entre les cancers du poumon, de la vessie et du larynx et le polymorphisme du gène *NAT1* et entre les cancers du poumon et du larynx et le polymorphisme du gène *CYP1A2* ne sont pas encore connues.

Associations entre polymorphismes génétiques et cancers liés au tabac (d'après Vineis et coll., IARC Scientific Publication n° 148, IARC, 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

+ : 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

Les études épidémiologiques permettant d'évaluer les interactions gène-intensité d'exposition au tabac sont relativement peu nombreuses et généralement de taille insuffisante pour garantir une puissance statistique satisfaisante.

Des résultats contradictoires ont été rapportés concernant l'effet modificateur du polymorphisme des EMX dans la relation entre le cancer du poumon et l'exposition au tabac : le risque de cancer associé à la délétion du gène *GSTM1* est plus élevé chez les fumeurs ayant la consommation de tabac la plus importante par rapport à ceux ayant la consommation la plus faible dans sept études, mais cette relation est inversée dans quatre autres études. Par ailleurs, seules deux études ont évalué l'effet de ce polymorphisme sur le risque de cancer de la vessie en fonction de l'intensité d'exposition au tabac : ces deux études suggèrent un effet plus faible chez les grands fumeurs.

Enfin, un risque plus élevé de cancer de la vessie associé au génotype *NAT2* correspondant au phénotype « acétyleur lent » a été observé chez les grands fumeurs par rapport aux petits fumeurs dans les deux études épidémiologiques ayant stratifié l'analyse sur l'intensité de l'exposition au tabac.

S'il existe des arguments épidémiologiques pour penser que les polymorphismes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques peuvent être des facteurs de risque de cancer, le nombre d'études permettant d'établir l'existence d'un lien entre ces polymorphismes et les cancers est relativement restreint. De plus, à l'heure actuelle, les données disponibles ne permettent pas de conclure sur l'effet modificateur de ces polymorphismes dans la relation cancer et exposition au tabac.

Interactions gènes-environnement dans les cancers professionnels

Un nombre restreint d'études s'est intéressé aux effets conjoints des polymorphismes des EMX et de l'exposition à des agents cancérigènes professionnels sur le risque de cancer. Ces études ont porté d'une part sur l'exposition à l'amiante et certains polymorphismes des gènes *GSTM1*, *NAT2*, ou *CYP2D6* dans la survenue de mésothéliome ou de cancer du poumon et, d'autre part, sur les expositions aux amines aromatiques et le polymorphisme du gène *NAT2* dans le risque de cancer de vessie.

Les données épidémiologiques sur le rôle conjoint de l'exposition à l'amiante et des polymorphismes des EMX dans la survenue de mésothéliome ou de cancer du poumon sont à l'heure actuelle largement insuffisantes et préliminaires pour évaluer la reproductibilité des résultats.

Dans le domaine des expositions aux amines aromatiques et du polymorphisme du gène *NAT2*, le plus grand nombre d'études réalisées permet de s'interroger sur l'effet conjoint de ces deux facteurs de risque dans le cancer de la vessie : le risque relatif de cancer de la vessie associé à une exposition aux amines aromatiques semble environ deux fois plus grand chez les sujets « acétyleurs lents » par rapport aux sujets « acétyleurs rapides ». Cependant, chacune de ces études n'a cependant individuellement pas la puissance nécessaire pour évaluer l'existence d'une interaction. Il serait de toute évidence intéressant de réaliser une méta-analyse sur l'ensemble de ces études et être ainsi dans de bonnes conditions de puissance statistique pour évaluer cette possible interaction.

Le concept de susceptibilité génétique et d'interactions entre facteurs de risque génétiques et environnementaux est un nouvel axe de recherche de l'épidémiologie des cancers. Les polymorphismes des EMX sont les facteurs de susceptibilité jusqu'à présent les plus étudiés. De nombreux gènes sont impliqués dans les différentes étapes de la cancérogenèse. Dans ce domaine, du point de vue de la recherche comme du point de vue de l'utilisation des résultats en prévention, il est important de se rappeler, si l'on poursuit par exemple l'idée d'une possible interaction entre l'exposition aux amines aromatiques et le polymorphisme *NAT2*, que tous les sujets exposés à un même

niveau d'amines aromatiques et « acétyleurs lents » ne développeront pas un cancer de la vessie et qu'inversement des sujets pareillement exposés mais non porteurs du génotype à risque développeront la maladie. Le mode d'exposition, la durée, l'âge, le sexe, d'autres gènes... resteront des déterminants majeurs du risque.

Facteurs de susceptibilité génétique dans l'asthme

L'asthme, dont la prévalence a augmenté dans tous les pays industrialisés au cours des vingt dernières années, atteint aujourd'hui environ 10 % de la population générale en France. Maladie complexe et hétérogène, l'asthme est souvent associé à l'hyperréactivité bronchique (HRB) et à l'atopie (positivité aux tests cutanés, taux élevé d'immunoglobulines E, éosinophilie) qui représentent des caractéristiques subcliniques, fonctionnelles et biologiques objectivement mesurables. Il est essentiel de considérer ces phénotypes simultanément pour en élucider les déterminants communs et spécifiques. L'asthme et ses phénotypes intermédiaires associés résultent des interactions de multiples facteurs génétiques et environnementaux. Parmi les facteurs environnementaux impliqués, citons certains allergènes, les irritants domestiques, le tabagisme actif et passif, les infections virales et bactériennes, diverses expositions professionnelles ainsi que des facteurs nutritionnels.

Gènes candidats associés à l'asthme et aux phénotypes intermédiaires, hyperréactivité bronchique et atopie

Régions	Gènes candidats	Fonctions principales	Phénotypes
5q31-32	Interleukines <i>IL4</i> , <i>IL9</i> <i>IL13</i>	Régulation de la fonction des lymphocytes et des mastocytes	Asthme atopique, eczéma
	Récepteur $\beta 2$ adrénergique (<i>ADRB2</i>)	Bronchodilatation	Différentes formes de l'asthme, hyperréactivité bronchique, réponse aux $\beta 2$ -agonistes
6p21	Système d'histocompatibilité (HLA)	Présentation des antigènes aux lymphocytes T	Réponse spécifique aux allergènes, asthme induit par l'aspirine, réponse aux anhydrides d'acides
	<i>Tumor necrosis factor (TNF)</i>	Modulation de l'inflammation	Asthme, hyperréactivité bronchique
11q13	Chaîne β du récepteur à haute affinité des IgE (<i>FCER1B</i>)	Contrôle de la libération par les mastocytes de médiateurs de l'inflammation	Atopie
12q	<i>Nitric oxide synthase (NOS1)</i>	Rôle dans le contrôle bronchomoteur chez l'animal	Asthme
16p12	Chaîne α du récepteur de l'IL-4 (<i>IL4RA</i>)	Voies de signalisation et d'activation de la synthèse des IgE	Atopie, asthme, eczéma

Le caractère familial de l'asthme est connu depuis longtemps et l'existence d'une composante génétique a été montrée par des études familiales et des études effectuées chez des jumeaux. À l'heure actuelle, cinq criblages du génome réalisés avec des marqueurs génétiques anonymes (microsatellites) ont été effectués et ont conduit à mettre en évidence un grand nombre de régions potentiellement liées aux phénotypes étudiés. La compilation des résultats obtenus dans ces criblages et dans des études concomitantes orientées vers des régions candidates (c'est-à-dire contenant des gènes pouvant être impliqués dans le processus physiopathologique) indique que les régions rapportées le plus souvent concernent les chromosomes 5q, 6p, 11q et 12q, auxquels on peut ajouter les régions 13q et 19q détectées par trois criblages du génome.

Une fois ces régions caractérisées, l'identification des gènes impliqués s'effectue par des études d'association entre la maladie et des variants génétiques le plus souvent au niveau de gènes candidats. Des polymorphismes au niveau de ces gènes ont été mis en évidence, dont certains ont un rôle fonctionnel *in vitro* et ont été trouvés associés à l'asthme, à l'hyperréactivité bronchique et/ou à l'atopie. Cependant, les résultats des différentes études ne sont pas toujours concordants et un rôle causal de ces variants dans l'asthme et l'allergie doit encore être démontré.

Comme on le voit dans le tableau, la majorité des gènes étudiés sont ceux impliqués dans la réponse immunitaire ou dans le processus de l'inflammation. Par ailleurs, un petit nombre d'études ont suggéré que la sensibilisation à des agents biologiques ou chimiques dans l'asthme pouvait être associée au complexe HLA et aux gènes NAT2.

Les études d'interaction gènes-facteurs de l'environnement, incluant agents biologiques et chimiques associés à l'asthme professionnel, en sont à leurs prémices. Ce sont les progrès dans les techniques de génétique moléculaire et de génétique statistique appliquées à des études de grande envergure qui pourront conduire à identifier les déterminants génétiques de l'asthme et de ses phénotypes associés, et à élucider les interactions de ces déterminants avec les facteurs de l'environnement.