

4

Interaction des facteurs génétiques et environnementaux dans les cancers liés à des expositions professionnelles

Parmi les études s'étant intéressées aux polymorphismes génétiques des enzymes du métabolisme des xénobiotiques (EMX) en tant que facteurs de susceptibilité au cancer, quelques-unes ont plus particulièrement concerné les effets conjoints de l'exposition à ces facteurs génétiques de risque et à des cancérogènes professionnels. C'est à ce titre que l'on parle d'interaction « gène/environnement ». Ces études portent principalement sur les expositions à l'amiante et aux amines aromatiques.

Avant de passer en revue ces études, il convient de resituer la notion d'interaction en épidémiologie. S'il est en effet d'usage courant de comprendre par interaction l'effet conjoint de deux phénomènes, le terme désigne toutefois pour les épidémiologistes une situation tout à fait particulière que l'on exprime aussi par effet modificateur : l'exposition à un facteur de risque modifie l'effet de l'exposition à un second facteur de risque, en l'amplifiant ou, au contraire, en le diminuant.

Interaction gène/environnement en épidémiologie

De façon générale, pour les pathologies multifactorielles, il est important de se demander s'il existe des interactions entre les différents facteurs de risque.

Si l'on appelle R_E le risque de développer la maladie lorsque l'on est exposé à un facteur de risque et R_0 le risque de maladie chez les sujets non exposés, il est classique de mesurer l'association entre un facteur de risque et la maladie soit par le risque relatif :

$$RR = \frac{R_E}{R_0}$$

soit par l'excès de risque :

$$\Delta = R_E - R_0$$

La différence entre ces deux indicateurs porte sur la valeur de l'effet conjoint lorsqu'un sujet est exposé à deux facteurs de risque. Lorsque l'excès de risque associé à l'exposition à deux facteurs de risque A et B (Δ_{AB}) est égal à $\Delta_{AB} = \Delta_A + \Delta_B$, alors la configuration des risques suit un modèle additif. De même, lorsque l'excès de risque associé à l'exposition à deux facteurs de risque A et B (RR_{AB}) est égal à $RR_A \times RR_B$, (ou $OR_{AB} = OR_A \times OR_B$ si l'on se trouve dans un contexte d'étude cas-témoins où l'*odds ratio* (OR) est considéré comme un estimateur du risque relatif), on dit alors que la configuration des risques suit un modèle multiplicatif.

On constate empiriquement que la configuration des risques de cancer liés à l'exposition à deux facteurs est le plus souvent multiplicative. Il est donc classique, dans le domaine du cancer, de modéliser le risque de développer la maladie selon un tel modèle. Ainsi, si un sujet est exposé à deux ou plusieurs facteurs de risque distincts, et que la configuration des risques est multiplicative, leurs effets conjoints se multiplieront. Le cancer étant une pathologie multifactorielle, de nombreux facteurs sont facteurs de risque d'un même cancer. On note en particulier des facteurs de nature très différente comme le tabac, l'âge, le sexe, des facteurs d'exposition professionnelle (amiante, radon, chlorure de vinyle...), des facteurs de risques génétiques possibles comme la capacité de réparation de l'ADN ou les polymorphismes génétiques des EMX, des facteurs de risque propres aux habitudes alimentaires, l'exposition à des virus, aux ultra-violets...

S'intéresser aux interactions possibles entre deux facteurs de risque, c'est s'interroger sur l'adéquation des données à un modèle multiplicatif. Le tableau 4.I présente les risques (OR) de développer la maladie associés au facteur environnemental d'une part (OR_E) et au facteur génétique d'autre part (OR_G). Si l'on suppose qu'il n'y a pas d'interaction, on s'attend à observer un OR associé à l'effet conjoint des deux facteurs de risque égal à $OR_{EG} = OR_E \times OR_G$. Plus les données s'éloignent de cette configuration plus on est dans une situation dite d'interaction où le risque associé à un des deux facteurs est modifié par la présence du second facteur. L'OR observé chez les sujets exposés

Tableau 4.I : Implication des facteurs génétiques et environnementaux dans le risque de développer une maladie

Facteur génétique	Facteur environnemental	
	Non exposé	Exposé
Génotype non à risque	1,0	OR_E
Génotype à risque	OR_G	OR_{EG}

aux deux facteurs de risque est alors significativement plus grand ou plus petit que le produit $OR_E \times OR_G$.

On peut définir l'OR d'interaction comme suit :

$$OR \text{ interaction} = \frac{OR_{GE}}{OR_G \times OR_E}$$

De façon mathématiquement équivalente, on peut également estimer l'OR d'interaction par le rapport de l'OR de cancer lié au facteur de risque génétique chez les sujets exposés au facteur environnemental ($OR_{G/E+}$) sur l'OR de cancer lié au facteur de risque génétique chez les sujets non exposés au facteur environnemental ($OR_{G/E-}$), ou par le rapport réciproque. Ainsi,

$$OR \text{ interaction} = \frac{OR_{G/E+}}{OR_{G/E-}} = \frac{OR_E/G+}{OR_E/G-} = \frac{OR_{GE}}{OR_G * OR_E}$$

En l'absence d'interaction, ces rapports sont égaux à un. Le calcul de l'intervalle de confiance (classiquement à 95 %) permet de voir si les fluctuations d'échantillonnage incluent la valeur 1. Dans ce cas, on conclut que les résultats ne permettent pas de rejeter l'hypothèse multiplicative des risques. Dans le cas contraire, on parle d'interaction significative entre les deux facteurs de risque. Il faut toutefois noter que le nombre de sujets nécessaires pour évaluer l'existence d'une interaction avec une puissance suffisante est plus important que celui nécessaire pour mettre en évidence un effet propre (OR_G ou OR_E) augmenté. On est donc rarement en mesure de savoir, de façon certaine, si une configuration de données est mieux ajustée par un modèle additif que multiplicatif.

La figure 4.1 illustre une situation d'effet conjoint multiplicatif (a) et d'effet conjoint interactif (b). Elle représente l'OR de cancer (en échelle logarithmique) en ordonnée en fonction de l'exposition à un facteur environnemental quantitatif.

En l'absence d'interaction, c'est-à-dire sous l'hypothèse multiplicative, cette figure montre clairement que l'OR de cancer augmente avec le niveau d'exposition au facteur environnemental, et que cet OR est plus élevé chez les sujets qui sont également porteurs du génotype à risque (variants). Néanmoins, les pentes de risque chez les sujets porteurs du génotype à risque et chez les sujets non porteurs restent parallèles, ce qui signifie que l'OR lié au facteur génétique est constant quel que soit le niveau d'exposition au facteur environnemental. On est donc dans la situation où $OR_{EG} = OR_E \times OR_G$.

Sous l'hypothèse interactive en revanche, on voit que l'OR de cancer augmente avec le niveau d'exposition au facteur environnemental, mais que la pente des risques est sensiblement différente suivant que les sujets présentent ou non le génotype variant à risque. À notre connaissance, dans le domaine du cancer, il n'y a pas d'exemple de situation d'interaction entre un facteur de risque environnemental quantitatif et un polymorphisme des EMX.

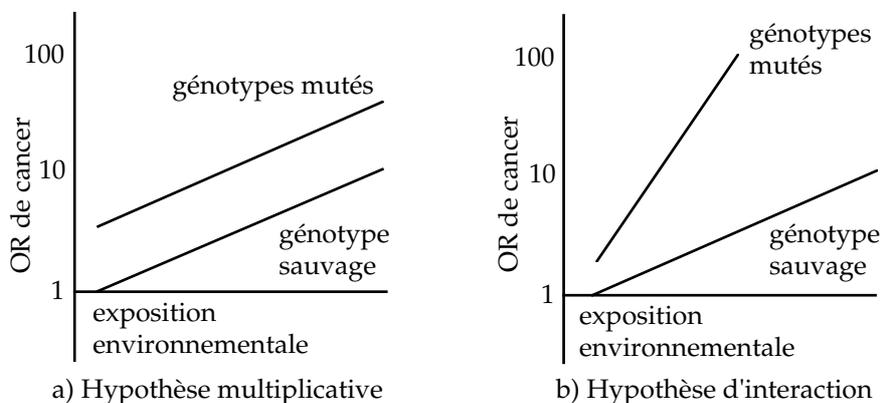


Figure 4.1 : Illustration des effets conjoints multiplicatifs et interactifs (ou odds ratio de cancer associé à l'effet conjoint de deux facteurs)

La survenue de béryllose chez des sujets de type HLA-DPB1 est un exemple d'interaction entre un facteur de risque génétique et un facteur environnemental (qualitatif). Une première étude de Richeldi et coll. (1993) a en effet montré que 97 % des sujets atteints de béryllose étaient porteurs de la mutation « Glu » au codon 69 du gène HLA-DBP1, contre 30 % chez les sujets non malades. Dans une seconde étude, Richeldi et coll. (1997) ont mis en évidence une forte interaction entre l'exposition au béryllium et cette mutation puisque les sujets porteurs de la mutation ont un risque environ 8 fois plus élevé de béryllose par rapport aux sujets non porteurs.

Interaction gène-environnement professionnel dans le risque de cancer

Parmi l'ensemble des études qui se sont intéressées aux polymorphismes génétiques des EMX en tant que facteur de susceptibilité génétique au cancer, quelques-unes ont concerné l'effet conjoint avec des facteurs de risque professionnels. Ces études portent principalement sur les expositions professionnelles à l'amiante et aux amines aromatiques.

Exposition à l'amiante

Plusieurs études se sont intéressées au rôle des gènes de susceptibilité dans la survenue de trois pathologies spécifiques de l'exposition à l'amiante : le mésothéliome, le cancer du poumon et l'asbestose (Caporaso et coll., 1989 ; Smith et coll., 1994 ; Kelsey et coll., 1997 ; Jakobsson et coll., 1994, 1995 ; Hirvonen et coll., 1995, 1996). Le tableau 4.II présente les principales caractéristiques

de ces études. La majorité d'entre elles concernent l'interaction avec les gènes de la famille des glutathions *S*-transférases (*GSTM1* et *GSTT1*). Hirvonen et coll. ont de plus étudié le polymorphisme *NAT2*, et Caporaso et coll. celui du gène *CYP2D6*.

Tableau 4.II : Études des effets conjoints de l'exposition à l'amiante et d'un polymorphisme génétique des EMX

Références	Type d'enquête	Effectif		Pathologie	Polymorphisme
		Cas ou exposés	Témoins		
Caporaso et coll., 1989	Cas/témoins	245	234	Cancer du poumon	<i>CYP2D6</i>
Smith et coll., 1994 Kelsey et coll., 1997	Cas/témoins dans cohorte	80		Asbestose	<i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i>
Jakobsson et coll., 1995	Cohorte	78		RX modifiées*	<i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i>
Hirvonen et coll., 1995	Cas/témoins	44	270	Mésothéliome	<i>GSTM1</i> , <i>NAT2</i>
Hirvonen et coll., 1996	Cas/témoins dans cohorte	24	69	Mésothéliome, asbestose	<i>GSTM1</i> , <i>GSTT1</i> , <i>NAT2</i>

EMX : enzymes du métabolisme des xénobiotiques ; * anomalies des radiographies pulmonaires ; CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; GST : glutathion *S*-transférase ; NAT : *N*-acétyl transférase

Amiante et *CYP2D6*

L'étude de Caporaso et coll. est la seule étude publiée qui se soit intéressée à l'effet conjoint du polymorphisme du gène *CYP2D6* et des expositions à l'amiante dans la survenue des cancers du poumon. Il s'agit d'une étude cas-témoins, portant sur des sujets atteints d'un cancer du poumon et des témoins présentant une pathologie bronchique (asthme, bronchite ou emphyseme). L'histoire professionnelle a été recueillie par questionnaire, et le polymorphisme *CYP2D6* a été déterminé phénotypiquement à partir du rapport métabolique débrisoquine/4-OH débrisoquine. Les principaux résultats de l'étude montrent tout d'abord une relation forte entre le cancer du poumon et le polymorphisme *CYP2D6* [OR associé au phénotype EM (*extensive metabolizer*) = 4,3 (1,1-16,3)]. L'étude met également en évidence une relation entre l'exposition vraisemblable à l'amiante au cours du cursus professionnel et le cancer du poumon [OR = 2,9 (1,1-7,7)].

Les résultats présentés par Caporaso et coll. permettent de calculer les OR de cancer du poumon selon que les patients sont de phénotype PM (*poor metabolizer*), IM (*intermediate metabolizer*) ou EM (tableau 4.III).

Les résultats montrent que l'association brute entre l'exposition à l'amiante et le cancer du poumon ne sont pas statistiquement différents selon que les sujets sont PM/IM ou EM [OR interaction = 3 (0,2-42)]. Il faut toutefois préciser qu'il est plutôt habituel de classer les métaboliseurs intermédiaires avec les sujets EM, ce qui n'est pas le cas dans cette analyse. Ces résultats sont donc

Tableau 4.III : Odds ratio (OR) de cancer du poumon en fonction du phénotype (d'après Caporaso et coll., 1989)

Exposition à l'amiante	OR cancer du poumon	
	Phénotype <i>CYP2D6</i>	
	PM/IM	EM
Non exposés	1,0	1,0
Exposition possible	0,6 (0,1-3,0)	1,4 (0,7-3)
Exposition vraisemblable	1,8 (0,2-19,6)	3,7 (1,0-13)

CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; PM/IM : *poor metabolizers/intermediate metabolizers* ; EM : *extensive metabolizer*

compatibles avec une hypothèse multiplicative des risques de cancer du poumon associés à l'exposition à l'amiante et au polymorphisme du gène *CYP2D6*.

Amiante et GST

Les études portant sur les polymorphismes *GSTM1* ou *GSTT1* ont concerné la survenue de mésothéliome (Hirvonen et coll., 1995, 1996) ou de pathologie pulmonaire non cancéreuse (asbestose, plaques pleurales) (Smith et coll., 1994 ; Kelsey et coll., 1997 ; Jakobsson et coll., 1994, 1995 ; Hirvonen et coll., 1995, 1996).

Les associations entre la survenue de mésothéliome et les polymorphismes *GSTM1* et *GSTT1* ont été testées dans deux études développées par Hirvonen et coll. (1995, 1996). La première étude est une enquête cas-témoins, concernant 44 cas de mésothéliome et 270 témoins issus de la population générale. Cette étude met en évidence une relation entre le polymorphisme *GSTM1* et la survenue d'un mésothéliome [OR = 1,8 (1,0-3,5)]. Après répartition des sujets en deux groupes selon leur niveau d'exposition à l'amiante (faible ou modéré d'une part et fort d'autre part), on constate que cette relation n'est pas significativement différente selon que les sujets sont exposés à un niveau faible ou modéré [OR = 1,4 (0,6-3,5)] ou à un niveau fort [OR = 2,3 (1,0-5,6)]. On estime ainsi un OR d'interaction de 1,6 (0,5-5,8). La seconde étude est une enquête cas-témoins au sein d'une cohorte de 1 500 calorifugeurs. Cette étude porte sur 24 cas de mésothéliome et 69 témoins, les cas de mésothéliome étant survenus parmi les 145 sujets ayant été exposés à un niveau élevé à l'amiante. Cette étude met en évidence un excès non significatif de sujets déficients pour *GSTM1* parmi les cas de mésothéliome par rapport aux témoins [OR = 2,3 (0,8-7,1)]. En revanche, elle n'a pas permis de mettre en évidence une relation avec le polymorphisme du gène *GSTT1* [OR = 0,8 (0,1-4,7)]. Les résultats publiés ne permettent pas de comparer ces relations selon le niveau d'exposition à l'amiante, tous les sujets ayant été exposés à un niveau élevé. Il n'est donc pas possible d'évaluer l'existence d'une

interaction entre l'exposition à l'amiante et les polymorphismes des gènes *GSTM1* ou *GSTT1* dans cette étude.

Plusieurs études se sont intéressées au rôle des polymorphismes génétiques des EMX en relation avec la survenue de pathologies pleurales et/ou d'asbestose dans des cohortes de sujets ayant été exposés à l'amiante (Smith et coll., 1994 ; Kelsey et coll., 1997 ; Jakobsson et coll., 1994, 1995 ; Hirvonen et coll., 1996). Ces études portent sur le polymorphisme en tant que facteur de risque de pathologies pleurales. Pour le gène *GSTM1*, les résultats sont assez divergents. Smith et coll. mettent en évidence une relation entre l'asbestose et le polymorphisme *GSTM1* [OR = 1,8 (1,1-2,8)]. Cet excès associé à la déficience de *GSTM1* (*GSTM1* nul) est également mis en évidence par Hirvonen et coll., mais de façon non significative [OR = 1,5 (0,8-3,3)] (Hirvonen et coll., 1996). Enfin Jakobsson et coll. n'ont pas montré d'association entre ces deux facteurs de risque (Jakobsson et coll., 1995). Aucune des trois études n'a mis en évidence de relation avec le polymorphisme *GSTT1*.

En résumé, le très faible nombre d'études réalisées ne permet pas de conclure sur les relations entre les polymorphismes des gènes *GST* et la survenue d'une pathologie pleurale. On note cependant que le polymorphisme *GSTM1* semble faiblement associé au risque de mésothéliome et/ou d'asbestose ou plaques pleurales, et qu'en revanche ces associations ne sont jamais retrouvées avec le polymorphisme *GSTT1*. Une seule étude a permis d'évaluer l'existence d'une interaction entre le mésothéliome et le polymorphisme *GSTM1*, le résultat étant clairement non significatif.

Amiante et NAT2

La relation entre le polymorphisme *NAT2* et le mésothéliome ou l'asbestose a été étudiée dans les deux études d'Hirvonen et coll. (1995, 1996). Les résultats à partir de l'enquête cas-témoins décrite ci-dessus montrent que les sujets présentant un mésothéliome sont plus fréquemment classés *NAT2* « lents » [OR = 2,1 (1,1-4,1)]. Cette relation semble plus nette chez les sujets exposés fortement à l'amiante [OR = 3,7 (1,3-10,2)] que chez les sujets exposés faiblement [OR = 1,2 (0,5-2,9)]. L'OR d'interaction est de 3,1 (0,8-12). Dans l'étude cas-témoins nichée dans la cohorte des calorifugeurs, Hirvonen et coll. (1996) montrent de nouveau que les sujets atteints d'un mésothéliome sont plus fréquemment classés « acétyleurs lents » [OR = 3,8 (1,2-14,3)]. Comme cela a été expliqué ci-dessus, on ne peut toutefois pas estimer l'existence d'une interaction entre l'exposition à l'amiante et le polymorphisme *NAT2*, tous les sujets ayant été exposés au même niveau élevé à l'amiante.

Le polymorphisme *NAT2* ne semble pas associé à la survenue d'asbestose [OR = 1,8 (0,8-4,2)] (Hirvonen et coll., 1996).

En résumé, parmi les études présentées au tableau 4.II, deux seulement (Caporaso et coll., 1989 ; Hirvonen et coll., 1995) permettent une estimation de l'interaction entre un gène de susceptibilité (*CYP2D6* et *NAT2*) et l'exposition professionnelle à l'amiante. Il n'y a malheureusement aucune possibilité

de juger la cohérence des résultats de ces études puisqu'elles ne concernent pas le même type de cancer (cancer du poumon et mésothéliome), ni les mêmes polymorphismes. On ne peut donc que prendre acte de ces deux résultats sans pouvoir les discuter plus en détail. Il n'y a par ailleurs pas de données expérimentales qui permettent de comprendre la relation entre l'exposition à l'amiante et les polymorphismes génétiques *CYP2D6* et *NAT2*. Il est possible en revanche que le polymorphisme *GSTM1* intervienne dans l'élimination des radicaux libres formés à partir des ions Fe^{2+} et Fe^{3+} à la surface des fibres d'amiante.

Exposition aux amines aromatiques

Depuis la première publication de Rehn, en 1895 (pour revue, Shinka et coll., 1998), sur la fréquence des tumeurs de la vessie parmi les travailleurs de l'industrie des colorants, les études expérimentales et épidémiologiques ont démontré que l'exposition aux amines aromatiques, largement présentes dans ce secteur d'activité, était causalement liée au cancer de la vessie. Les amines aromatiques sont métabolisées par la *N*-acétyl transférase (*NAT2*) pour laquelle un polymorphisme responsable d'une métabolisation lente ou rapide de ces substances a été mis en évidence. Ce polymorphisme concerne environ 50 % des populations caucasiennes. L'existence d'un facteur de risque du cancer de la vessie clairement établi et d'un polymorphisme du métabolisme de ces amines aromatiques, concernant de plus une large fraction de la population, explique sans doute pourquoi l'étude de l'effet conjoint de ces deux facteurs de risque a donné lieu à un nombre d'études important et suffisant pour permettre une vue d'ensemble (tableau 4.IV). Cartwright et coll. ont de plus recherché une relation avec le polymorphisme du gène *CYP2D6* (Cartwright et coll., 1984). Une seule étude a concerné cette exposition en relation avec le polymorphisme *GSTM1* (Rothman et coll., 1996).

Amines aromatiques et NAT2

Ces études sont principalement de type cas-témoins (tableau 4.IV). La première étude a été réalisée par Cartwright et coll. en 1982. Elle portait sur 111 cas de cancer de la vessie et 95 témoins. L'étude n'a pas mis en évidence de relation significative entre le polymorphisme *NAT2* et le risque de cancer de la vessie. Cependant, de façon intéressante, une telle association semblait exister uniquement chez les sujets ayant eu une exposition professionnelle antérieure dans l'industrie des colorants (23 sujets sur 24 étaient de phénotype lent). Chez les sujets n'ayant pas travaillé dans ces secteurs, on notait une fréquence de 59 sujets sur 88 présentant le phénotype lent. Ce résultat conduit à une forte interaction significative [OR = 10,8 (1,3-92)]. Parmi les études postérieures, certaines semblent confirmer l'existence d'une association plus importante chez les sujets ayant un cancer de la vessie et ayant travaillé dans l'industrie des colorants au cours de leur histoire professionnelle. L'interaction estimée est cependant beaucoup moins élevée, se situant aux alentours

Tableau 4.IV : Études des effets conjoints de l'exposition aux amines aromatiques et d'un polymorphisme génétique des EMX dans le risque de cancer de la vessie

Références	Type d'enquête	Effectif		Polymorphisme
		Cas	Témoins	
Cartwright et coll., 1984	Cas/témoins	122	94	<i>CYP2D6</i>
Rothman et coll., 1996	Cas/témoins dans cohorte	38	43	<i>GSTM1</i>
Shinka et coll., 1998	Cas/témoins dans cohorte	21	47	<i>GSTM1</i>
Cartwright et coll., 1982	Cas/témoins	111	95	<i>NAT2</i>
Miller et Cosgriff, 1983	Cas/témoins	26	26	<i>NAT2</i>
Ladero et coll., 1985	Cas	130	0	<i>NAT2</i>
Hanke et Krajewska, 1990	Cas/témoins	67	22	<i>NAT2</i>
Hayes et coll., 1993	Cas/témoins dans cohorte	38	43	<i>NAT2</i>
Golka et coll., 1996	Cas	196	0	<i>NAT2</i>
Hanssen, 1985	Cas/témoins	105	42	<i>NAT2</i>

EMX : enzymes du métabolisme des xénobiotiques ; CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; GST : glutathion S-transférase ; NAT : N-acétyl transférase

de 2, et par ailleurs non significative (Hanssen et coll., 1985 ; Ladero et coll., 1985 ; Hanke et Krajewska, 1990 ; Golka et coll., 1996). Ce résultat n'avait toutefois pas été observé dans l'étude de Miller (Miller et Cosgriff, 1983).

L'étude de Hayes et coll. en 1993 a également marqué la littérature dans cette recherche d'interaction entre l'exposition aux amines aromatiques et le polymorphisme génétique *NAT2*. Il s'agissait d'une étude cas-témoins nichée dans une cohorte rétrospective de sujets exposés exclusivement à la benzidine. L'exposition était bien documentée et l'étude a porté sur 38 cas de cancer de la vessie et 43 témoins. Cette étude n'a tout d'abord pas retrouvé de relation entre la survenue d'un cancer de la vessie et le phénotype *NAT2* lent [OR = 0,5 (0,1-1,8)]. Par ailleurs, cette association n'était pas différente selon que les sujets avaient été exposés à un niveau faible [OR = 0,3 (0,0-2,2)], moyen [OR = 0,7 (0,1-4,5)] ou fort [OR = 0,6 (0,1-3,5)]. À partir du rapport de l'association mesurée chez les sujets exposés fortement à la benzidine par rapport à ceux exposés faiblement, on estime cependant une interaction non significative de 2 (0,1-27).

L'étude de Risch et coll., de type cas-témoins, a également permis d'estimer l'existence d'une interaction entre l'exposition professionnelle aux amines aromatiques et le polymorphisme *NAT2* (Risch et coll., 1995). L'étude concernait 189 cas de cancer de la vessie dont 62 avaient eu une exposition « probable » aux arylamines. Le groupe témoin était constitué de 59 sujets ne présentant pas de pathologies cancéreuses. Les résultats de cette étude montrent une association entre le polymorphisme *NAT2* et le cancer de la vessie sensiblement équivalente chez les sujets ayant été exposés aux arylamines

[OR = 3,1 (1,5-6,6)] et chez les sujets non exposés [OR = 2,4 (1,3-4,5)]. L'OR d'interaction est égal à 1,3 (0,5-3,5). L'auteur remarque de plus qu'en excluant de l'étude les sujets hétérozygotes « rapides » la relation entre le polymorphisme *NAT2* et le cancer de la vessie selon que les sujets ont été exposés ou non aux arylamines semble être beaucoup plus importante chez les sujets ayant été exposés aux arylamines [OR = 11,8 (1,4-101)] par rapport aux autres [OR = 3,2 (1,0-9,9)]. Dans ce cas, l'OR d'interaction est de 3,7 (0,3-42,3). Il faut néanmoins souligner, même s'il apparaît effectivement que la mesure de l'interaction est plus sensible si l'on exclut les hétérozygotes « rapides », que l'interaction est clairement non significative et que toutes les autres études ont recherché l'interaction en incluant les hétérozygotes « rapides » avec les homozygotes « rapides ». Ainsi, dans un contexte d'analyse de la littérature, le premier résultat a été retenu et non le second.

Nous avons regroupé l'ensemble des études ayant permis d'estimer un OR d'interaction entre les expositions professionnelles aux amines aromatiques et le polymorphisme *NAT2* (figure 4.2).

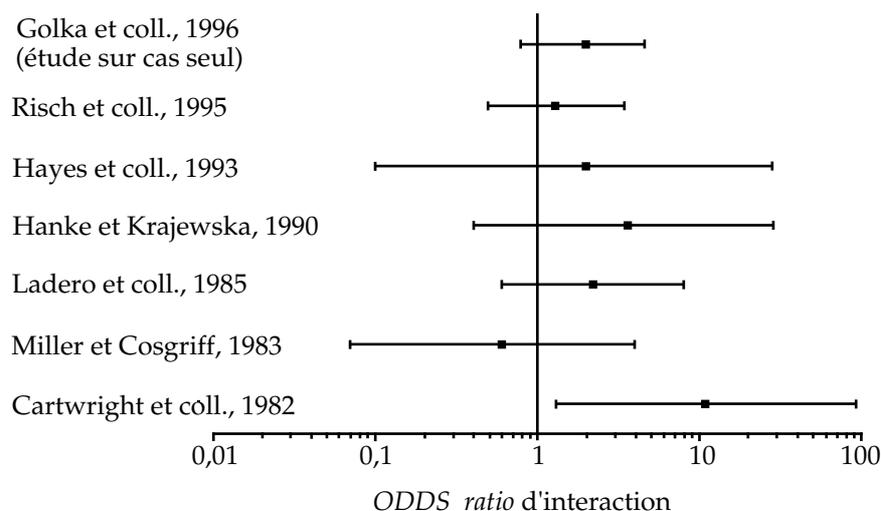


Figure 4.2 : Relation (OR d'interaction) entre le polymorphisme de *NAT2* et l'exposition professionnelle aux amines aromatiques

On remarque que seule l'étude de Cartwright et coll. montre une interaction élevée et significative. Les autres études n'ont pas permis de mettre en évidence d'interaction significative. Néanmoins, il semble que la relation entre le polymorphisme *NAT2* et le risque de cancer de la vessie soit dans ces études environ deux fois plus élevée chez les sujets exposés antérieurement aux amines aromatiques par rapport aux sujets non exposés.

En résumé, les faibles effectifs dans ces études n'ont pas permis d'évaluer l'existence d'une interaction entre l'exposition aux amines aromatiques et le polymorphisme du gène *NAT2* avec une puissance suffisante pour pouvoir conclure clairement. On peut donc seulement constater qu'effectivement le risque de cancer de la vessie associé à l'exposition aux amines aromatiques semble deux fois plus élevé chez les sujets présentant un phénotype/génotype associé à une acétylation lente de ces cancérrogènes. Il faut de plus noter que l'on retrouve des résultats similaires dans l'étude de l'interaction entre la fumée de tabac, qui contient également des amines aromatiques, et ce polymorphisme. Ce résultat conforte la possibilité d'une interaction entre ces deux facteurs dans le risque de cancer de la vessie, mais à ce jour aucun élément décisif ne permet d'affirmer l'existence d'une telle interaction.

Amines aromatiques et GSTM1

Deux études cas-témoins au sein de cohortes rétrospectives de l'industrie des colorants ont été récemment publiées (Rothman et coll., 1996 ; Shinka et coll., 1998). L'étude de Rothman et coll. porte sur 38 cas de cancer de la vessie et 43 témoins tous préalablement exposés à des niveaux variables de benzidine. Les résultats de cette étude mettent en évidence une relation entre le risque de cancer de la vessie et le niveau d'exposition à la benzidine sensiblement plus importante chez les sujets déficients en *GSTM1* [OR = 12,4 (2,2-70,2)] par rapport aux sujets non déficients [OR = 2,4 (0,2-19,5)]. On observe ainsi une forte interaction [OR = 5 (0,3-73)] qui reste franchement non significative, en raison du petit nombre de sujets dans chaque strate. L'étude de Shinka et coll., construite sur le même modèle, estime le rôle du polymorphisme *GSTM1* dans la survenue des cancers urothéliaux [OR = 2,3 (0,9-5,6)]. Les données fournies dans cette publication ne permettent pas de rechercher l'existence d'une interaction.

En résumé, le nombre d'études publiées ne permet pas d'émettre de conclusion sur l'existence d'une interaction entre le polymorphisme *GSTM1* et l'exposition aux amines aromatiques.

Amines aromatiques et CYP2D6

Une seule étude a concerné le risque de cancer de la vessie en relation avec le polymorphisme du gène *CYP2D6* (Cartwright et coll., 1984). Cette étude concerne la même population que l'étude sur le polymorphisme du gène *NAT2*. Dans le cas présent, les résultats de l'étude ne mettent pas en évidence de relation entre le polymorphisme *CYP2D6* et le risque de cancer de la vessie. L'étude de cette association en fonction de l'existence d'une période de travail dans l'industrie des colorants montre qu'aucun sujet défini phénotypiquement lent n'a pu être détecté dans le groupe des sujets exposés (N = 21), contre 8 parmi 73 dans le groupe non exposé. L'auteur lui-même reste très prudent dans l'interprétation de ce résultat.

L'absence d'autres publications ne permet pas d'argumenter sur l'existence d'une interaction entre le phénotype lent associé à *CYP2D6* et l'exposition aux amines aromatiques dans le risque de cancer de la vessie ni même sur la relation simple entre ce polymorphisme et le risque de cancer de la vessie.

Exposition au benzène

Le benzène est une substance cancérogène pour le système hématopoïétique. Une étude de cohorte rétrospective a été réalisée, sur 75 000 travailleurs ayant été exposés au benzène, en Chine, entre 1972 et 1987 (Hayes et coll., 1997). À partir de cette étude, une enquête cas-témoins a été mise en place, sur 50 sujets présentant une intoxication au benzène et 50 témoins. L'étude a permis d'étudier le rôle des polymorphismes *CYP2E1* et NAD(P)H : quinone oxydoréductase (*NQO1*) (Rothman et coll., 1997).

Les résultats montrent que les sujets dont l'activité enzymatique *CYP2E1* a été estimée rapide (par une mesure phénotypique) ont un OR d'intoxication significativement différent de 1 [OR = 2,5 (1,1-6,0)]. Il en est de même du polymorphisme *NQO1* [OR = 2,6 (1,1-6,6)]. Les sujets homozygotes pour la mutation $^{609}C \rightarrow T$ conduisant à une absence totale d'activité enzymatique présentent un risque d'intoxication au benzène significativement différent de 1 [OR = 2,6 (1,1-6,6)]. De plus, les sujets qui présentent à la fois une activité enzymatique *CYP2E1* rapide et pas d'activité enzymatique *NQO1* présentent un OR de 7,8 (1,9-32,5). Ce résultat est celui de l'estimation de l'OR en relation avec l'exposition conjointe à deux facteurs de risque ; il n'est pas une estimation de l'interaction entre l'un ou l'autre de ces polymorphismes et le niveau d'exposition au benzène.

En l'absence d'autres études disponibles, il n'est pas possible de conclure sur l'existence d'une interaction possible entre l'exposition au benzène et un facteur de risque génétique lié au métabolisme de cette substance.

Expositions aux hydrocarbures polycycliques aromatiques

Le rôle des expositions aux hydrocarbures polycycliques aromatiques (HAP) dans la survenue d'un cancer du poumon n'est plus à démontrer. Différents secteurs industriels dans lesquels l'exposition aux HAP est majeure, comme les fonderies, les cokeries, l'industrie de l'aluminium... font partie des activités classées comme cancérogènes (catégorie 1) pour le poumon (IARC, 1987). D'autres substances comme les suies et le charbon sont classées dans la même catégorie.

HAP et CYP2D6

Une étude cas-témoins (voir amiante) a étudié l'OR de cancer du poumon en relation avec le polymorphisme *CYP2D6* (Caporaso et coll., 1989). Les résultats de cette étude mettent en évidence un OR de cancer du poumon associé à

l'exposition aux HAP environ 10 fois plus élevé chez les sujets définis « métaboliseurs extensifs » par rapport aux « métaboliseurs lents » [OR interaction = 10,5 (0,5-23,1)]. Comme on le voit par l'intervalle de confiance, cette interaction est non significative, et le faible nombre de sujets rend peu informative cette mesure d'interaction. Par ailleurs, CYP2D6 ne semble pas impliqué dans le métabolisme des HAP.

HAP et GSTM1

Une étude cas-témoins sur le cancer du poumon a été réalisée en France pour rechercher l'existence d'interactions entre des facteurs de risque environnementaux du cancer du poumon et des facteurs de risque génétiques (Stücker, communication personnelle). Cette étude a mis en évidence un risque de cancer du poumon associé aux expositions professionnelles aux HAP de 2,1 (0,9-5,0), et un OR de cancer du poumon associé au polymorphisme GSTM1 de 1,3 (0,9-1,8). Les résultats montrent que le risque de cancer du poumon associé à une exposition cumulée forte aux HAP chez les sujets présentant une activité glutathion S-transférase est de 2,6 (0,9-7,9) [GSTM1 (+)], et de 3,3 (0,9-12,4) chez les sujets sans activité (GSTM1 nul). Ce résultat est totalement compatible avec une hypothèse multiplicative des risques associés aux expositions aux HAP d'une part et au polymorphisme GSTM1 d'autre part.

L'absence de données ne permet donc pas de conclure quant au rôle des polymorphismes génétiques GSTM1 et CYP2D6 dans la survenue d'un cancer du poumon lié à l'exposition aux HAP.

Exposition au trichloréthylène

L'exposition au trichloréthylène est un facteur de risque de cancer du rein. Une étude allemande a recherché si les polymorphismes des gènes GSTM1 et GSTT1 étaient associés à la survenue de ce cancer (Brüning et coll., 1997). Cette étude était de type cas-témoins au sein d'une cohorte de sujets exposés au trichloréthylène. Elle a concerné 45 cas et 48 témoins. Les résultats montrent une association négative significative avec ces deux polymorphismes : les OR de cancer du rein associés au génotype GSTM1(-) ou au génotype GSTT1(-) étaient respectivement de 0,4 (0,2-0,8) et 0,2 (0,07-0,9). Tous les sujets ayant été exposés au trichloréthylène sans que les résultats soient présentés par niveau d'exposition, l'étude ne permet pas d'estimer l'existence d'une interaction entre l'exposition à cette substance et les polymorphismes GSTM1 et GSTT1 dans la survenue d'un cancer du rein.

En conclusion, les études s'étant intéressées aux effets conjoints entre facteurs de risque génétiques et exposition à des agents cancérigènes de l'environnement professionnel ont principalement concerné les expositions à l'amiante dans les risques de pathologie pleurale, de cancer du poumon et de mésothéliome et les expositions aux amines aromatiques dans le risque de cancer de la

vessie. Les résultats des études impliquant les expositions à l'amiante ne permettent pas, par manque de données, de se prononcer sur l'existence ou non d'une interaction avec les polymorphismes des EMX dans la survenue de ces différentes pathologies. En ce qui concerne les expositions aux amines aromatiques, les résultats suggèrent une interaction avec le polymorphisme NAT2 dans le risque de cancer de la vessie. Ce résultat devra cependant être confirmé par des études de méta-analyse, afin de disposer de la puissance nécessaire d'une part et d'avancer vers une évaluation quantitative de cette interaction d'autre part.

BIBLIOGRAPHIE

BRÜNING T, LAMMERT M, KEMPKE M, THIER R, GOLKA K, BOLT HM. Influence of polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 for risk of renal cell cancer in workers with long-term high occupational exposure to trichloroethene. *Cancer Res* 1997, **57** : 2839-2842

CAPORASO N, HAYES RB, DOSEMECI M, HOOVER R, AYESH R et coll. Lung cancer risk, occupational exposure, and the debrisoquine metabolic phenotype. *Cancer Res* 1989, **49** : 3675-3679

CARTWRIGHT RA, GLASHAN RW, ROGERS HJ, AHMAD RA, BARHAM-HALL D et coll. Role of N-acetyltransferase phenotypes in bladder carcinogenesis: a pharmacogenetic epidemiological approach to bladder cancer. *Lancet* 1982, **2** : 842-845

CARTWRIGHT RA, PHILIP PA, ROGERS HJ, GLASHAN RW. Genetically determined debrisoquine oxidation capacity in bladder cancer. *Carcinogenesis* 1984, **5** : 1191-1192

GOLKA K, PRIOR V, BLASZKEWICZ M, CASCORBI I, SCHOPS W et coll. Occupational history and genetic N-acetyltransferase polymorphism in urothelial cancer patients of Leverkusen, Germany. *Scan J Work Environ Health* 1996, **22** : 332-337

HANKE J, KRAJEWSKA B. Acetylation phenotypes and bladder cancer. *J Occup Med* 1990, **32** : 917-918

HANSEN HP, AGARWAL DP, GOEDDE HW, BUCHER H, HULAND H et coll. Association of N-acetyltransferase polymorphism and environmental factors with bladder carcinogenesis. Study in a north german population. *Eur Urol* 1985, **11** : 263-266

HAYES RB, BI W, ROTHMAN N, BROLY F, CAPORASO N et coll. N-acetylation phenotype and genotype and risk of bladder cancer in benzidine-exposed workers. *Carcinogenesis* 1993, **14** : 675-678

HAYES RB, YIN SN, DOSEMECI M, LI GL, WACHOLDER S et coll., and the benzene study group. Benzene and the dose related incidence of lymphohematopoietic malignancies in China. *J Natl Cancer Inst* 1997, **89** : 1065-1071

HIRVONEN A, SAARIKOSKI ST, LINNAINMAA K, KOSKINEN K, HUSGAFVEL-PURSIAINEN K et coll. Glutathione S-transferase and N-acetyltransferase genotypes and asbestos-associated pulmonary disorders. *J Nat Cancer Inst* 1996, **88** : 1853-1856

HIRVONEN A, PELIN K, TAMMILEHTO L, KARJALAINEN A, MATTSON K, LINNAINMAA K. Inherited GSTM1 and NAT2 defects as concurrent risk modifiers in asbestos-related human malignant mesothelioma. *Cancer Res* 1995, **55** : 2981-2983

IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Overall evaluation of carcinogenicity : an updating of IARC monographs. *IARC Lyon* 1987, **1-42** (suppl 7)

JAKOBSSON K, RANNUG A, ALEXANDRIE AK, RYLANDER L, ALBIN M, HAGMAR L. Genetic polymorphism for glutathione-S-transferase mu in asbestos cement workers. *Occup Environ Med* 1994, **51** : 812-816

JAKOBSSON K, RANNUG A, ALEXANDRIE AK, WARHOLM M, RYLANDER L, HAGMAR L. Radiographic changes and lung function in relation to activity of the glutathione transferases theta and mu among asbestos cement workers. *Tox Lett* 1995, **77** : 363-369

KELSEY KT, NELSON HH, WIENCKE JK, SMITH CM, LEVIN S. The glutathione S-transferase theta and mu deletion polymorphisms in asbestosis. *Am J Med* 1997, **31** : 274-279

LADERO JM, KWOK CK, JARA C, FERNANDEZ L, SILMI AM et coll. Hepatic acetylator phenotype in bladder cancer patients. *Ann Clin Res* 1985, **17** : 96-99

MILLER M, COSGRIFF EJM. Acetylator phenotype in human bladder cancer. *J Urol* 1983, **130** : 65-66

RICHELDI L, KREISS K, MROZ MM, ZHEN B, TARTONI P, SALTINI C. Interaction of genetic and exposure factors in the prevalence of berylliosis. *Am J Ind Med* 1997, **32** : 337-340

RICHELDI L, SORRENTINO R, SALTINI C. HLA-DBP1 glutamate 69 : a genetic marker of beryllium disease. *Science* 1993, **262** : 242-244

RISCH A, WALLACE DMA, BATHERS S, SIM E. Slow N-acetylation genotype is a susceptibility factor in occupational and smoking related bladder cancer. *Hum Mol Genet* 1995, **4** : 231-236

ROTHMAN N, SMITH MT, HAYES RB, TRAVER RD, HOENER B et coll. Benzene poisoning, a risk factor for hematological malignancy, is associated with the NQO 1 609C → T mutation and rapid fractional excretion of chlorzoxazone. *Cancer Res* 1997, **57** : 2839-2842

ROTHMAN N, HAYES RB, ZENSER V, DEMARINI DM, BI W et coll. The glutathione S-transferase m1 (gstm1) null genotype and benzidine-associated bladder cancer, urine mutagenicity, and exfoliated urothelial cell dna adducts. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, **5** : 979-983

SHINKA T, OGURA H, MORITA T, NISHIKAWA T, FUJINAGA T, OHKAWA T. Relationship between glutathione-S-transferase M1 deficiency and urothelial cancer in dye workers exposed to aromatic amines. *J Urology* 1998, **159** : 380-383

SMITH CM, KELSEY KT, WIENCKE JK, LEYDEN K, LEVIN S, CHRISTIANI DC. Inherited glutathione S-transferase deficiency is a risk factor for pulmonary asbestosis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994, **3** : 417-477