

Où en est l'épidémiologie des cancers en l'an 2001 ?

Catherine Bonaiti-Pellié
Françoise Doyon
Monique G. Lê

L'épidémiologie des cancers a connu de grands bouleversements au cours des quinze dernières années en raison de la découverte de nombreux gènes de susceptibilité à certains cancers. La connaissance des facteurs environnementaux, tels que les radiations, la nutrition, ou les carcinogènes chimiques, qui s'est considérablement accrue au cours du XX^e siècle, continue de progresser régulièrement. La part respective des facteurs génétiques et environnementaux est maintenant assez bien établie. C'est essentiellement dans la connaissance des effets conjoints de chacun des facteurs identifiés que l'on attend maintenant les plus grandes avancées dans l'avenir. Il peut en découler des mesures de prévention et des possibilités de dépistage dans des sous-groupes particulièrement à risque. Il faut néanmoins prévoir que la mise en place de telles mesures risque de poser quelques difficultés dans l'avenir.

Si la connaissance des facteurs de risque environnementaux dans le cancer s'est progressivement accrue tout au long du XX^e siècle, c'est seulement au cours des quinze dernières années que celle des facteurs génétiques a connu un développement spectaculaire. Depuis très longtemps, et même bien avant qu'aucun des facteurs concernés ne soit identifié, de grands débats se sont engagés sur les rôles respectifs de la génétique et de l'environnement. Encore maintenant, la question sur *nature and nurture* vient régulièrement alimenter la littérature scientifique [1].

Sur quoi se fondent les études destinées à estimer la part respective des facteurs génétiques et environne-

mentaux dans le cancer ? Quels sont les facteurs identifiés avec certitude et ceux que l'on soupçonne ? Comment peut-on avancer dans la connaissance de ces facteurs ? Autant de questions que nous allons tenter d'aborder ici, sans aucunement prétendre couvrir l'intégralité du sujet, en insistant sur les limites des études qui tentent d'y répondre.

Le cancer : une maladie dont la fréquence varie dans l'espace et dans le temps

Il n'existe pas un cancer, mais des cancers, qui sont tous des entités nosologiques différentes. L'épidémiologie descriptive de cette affection doit donc tenir compte de cette

ADRESSE

C. Bonaiti-Pellié, F. Doyon, M.G. Lê : Unité de recherches en épidémiologie des cancers, Inserm U. 521, Institut Gustave-Roussy, 39, rue Camille-Desmoulins, 94805 Villejuif Cedex, France.

hétérogénéité fondamentale. La variation de fréquence des cancers entre pays peut être considérable [2]: la *figure 1* donne, pour les principales localisations, les pays où l'incidence est la plus faible et ceux qui ont l'incidence la plus élevée, en classant par ordre décroissant le rapport entre ces deux incidences. On voit par exemple, que, dans des pays ensoleillés, l'incidence du mélanome malin cutané est 300 fois plus élevée chez les Australiens ayant la peau claire que dans la communauté chinoise de San Francisco dans laquelle les sujets ont la peau foncée. Les variations entre pays sont moins importantes pour les localisations fréquentes comme le cancer du sein ou du poumon. Même si l'on pense que les populations ont des constitutions génétiques différentes, ces variations évoquent davantage des différences d'exposition environnementale. Les

études de migrants ont apporté des arguments très importants à l'appui de cette assertion, car la fréquence des cancers dans les populations migrant d'un pays à faible fréquence vers un pays à forte fréquence augmente progressivement pour atteindre peu à peu celle du pays d'accueil. L'étude de Ziegler et al. [3] illustre bien ce phénomène. Les auteurs ont comparé les risques relatifs de cancer du sein chez des femmes d'origine japonaise, chinoise ou philippine vivant à San Francisco, Los Angeles et Hawaii, selon la génération à laquelle avait eu lieu la migration: les femmes nées aux États-Unis avaient un risque 1,6 fois plus élevé que celles nées en Asie et, parmi les femmes nées aux États-Unis, ces risques augmentaient avec le nombre de grands-parents nés aux États-Unis (*Tableau I*). En revanche, les femmes nées en Asie, donc

récemment immigrées, avaient le même risque de cancer que celui de leur pays d'origine. Les variations dans le temps sont elles aussi très importantes. Par exemple, l'incidence du cancer du sein et du cancer du poumon chez la femme au cours des dernières décennies a augmenté, alors que l'incidence du cancer de l'estomac a diminué. Les tentatives d'explication de ces variations peuvent être des sources d'hypothèses qu'il faut alors tester par des études à visée étiologique. En effet, ce n'est pas parce que deux facteurs varient dans le même sens que l'un est la cause de l'autre. On ne pense pas toujours que des mesures de santé publique, telles que le dépistage, provoquent une augmentation de fréquence très sensible: c'est ce qui explique très probablement l'augmentation récente de l'incidence du cancer du sein alors que la mortalité reste stable depuis

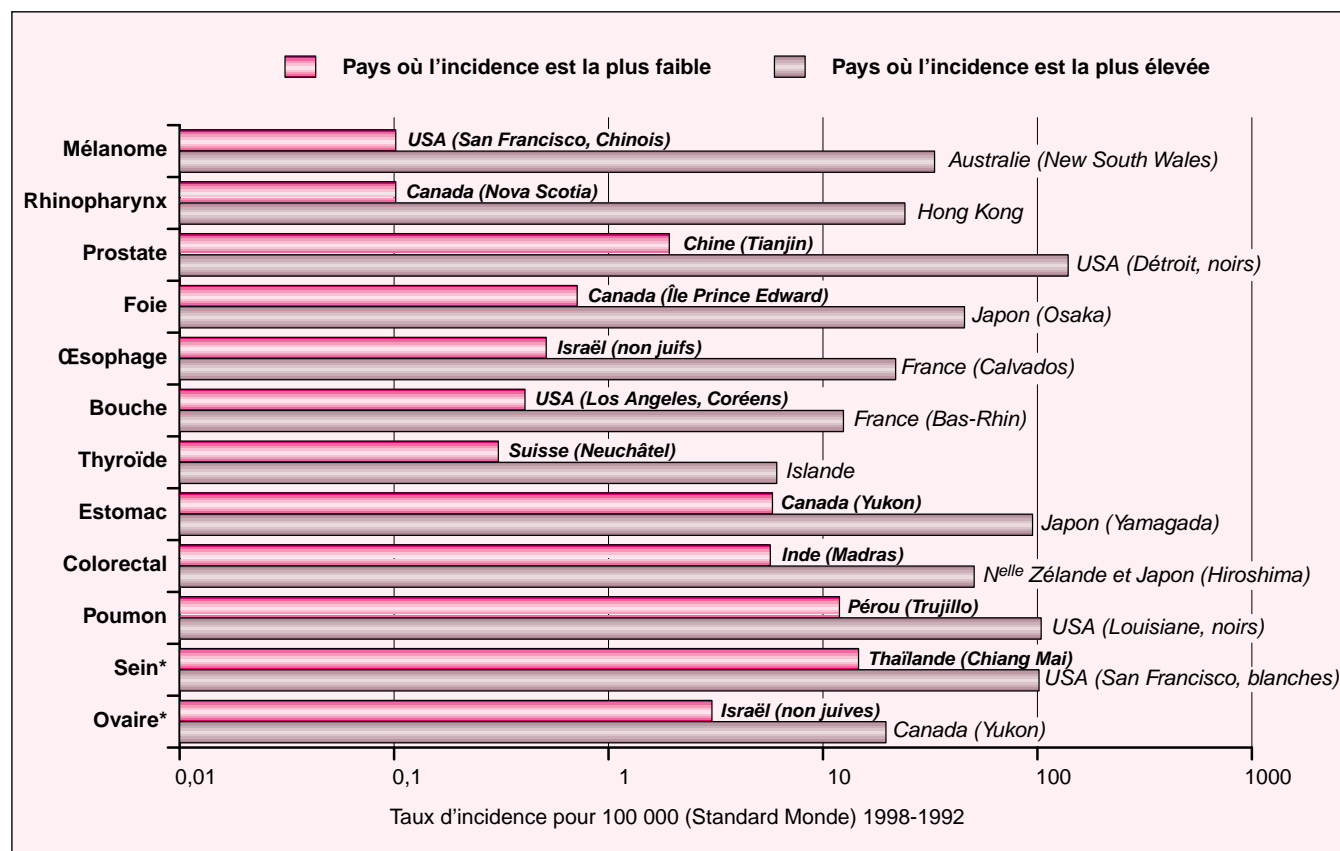


Figure 1. *Variations d'incidence entre pays ou régions pour les principales localisations de cancer.* Pour chaque localisation, les taux d'incidence (standardisés sur la population mondiale) sont donnés chez les hommes, sauf pour les localisations indiquées par une astérisque, dans le(s) pays (en précisant à chaque fois la région et/ou la population étudiée) où elle est la plus faible et dans ceux où elle est la plus forte.

Tableau I. Risques relatifs de cancer du sein chez des femmes asiatiques émigrées aux États-Unis selon le lieu de naissance des parents et des grands parents (d'après Ziegler *et al.* [3]).

Lieu de naissance	Nombre de cas	Nombre de témoins	Risque relatif (intervalle de confiance à 95 %)
Femmes			
Asie (A)	325	563	1*
États-Unis (EU)	272	401	1,6 (1,2-2,1)
Femmes/parents			
A/2A	315	543	1*
A/1-2EU	9	16	1,01 (0,44-2,3)
EU/2A	74	112	1,46 (1,0-2,1)
EU/1EU	75	95	1,77 (1,2-2,6)
EU/2EU	121	187	1,65 (1,2-2,4)
Femmes//grands-parents			
A//4A	311	533	1*
A//1-2EU	12	12	1,48 (0,65 - 3,4)
EU//4A	202	317	1,37 (1,0 - 1,8)
EU//1-2EU	45	55	1,89 (1,2 - 3,0)
EU//3-4EU	5	6	2,09 (0,61 - 7,1)

* Catégorie de référence

Notations: A/2A: femme et ses deux parents nés en Asie; EU//4A: femme née aux États-Unis et grands-parents nés tous les quatre en Asie.

une dizaine d'années. Inversement, certaines causes de cancers peuvent être difficiles à détecter en raison du long temps de latence qui sépare une exposition causale de l'apparition du cancer. Ainsi, l'augmentation du cancer du poumon chez les femmes, observée au cours des dix dernières années, est le reflet de l'augmentation massive de leur consommation de tabac depuis la fin des années 1960.

Quoi de neuf sur les facteurs environnementaux à l'origine de cancers ? Beaucoup de questions, peu de réponses

Les cancers professionnels sont ceux qui, historiquement, nous ont fait connaître la notion d'agents cancérigènes – on connaît le très classique exemple des observations de Pott sur le cancer du scrotum chez les ramoneurs londoniens – et la liste des substances reconnues comme étant carcinogènes est maintenant très longue. Néanmoins, il peut se passer beaucoup de temps entre la mise en évidence de l'effet carcinogène d'un facteur et l'effet des mesures de prévention adaptées qui s'imposent.

Ainsi, le risque cancérigène lié à l'amiante est connu depuis des décennies et, pourtant, la fréquence du mésothéliome continue d'augmenter fortement parmi les générations les plus jeunes en France. Le nombre des décès dus à l'amiante a été estimé à environ 2 000 (750 mésothéliomes et 1 200 cancers du poumon) en France en 1996 [4].

Les effets des rayonnements ionisants sont indiscutables à fortes doses, comme en témoignent les cancers survenus après les bombardements d'Hiroshima et de Nagasaki, l'accident de Tchernobyl, et les irradiations délivrées pour le traitement d'un premier cancer. Cependant, on s'est longtemps demandé si une dose fractionnée sur une longue période avait les mêmes effets qu'une même dose reçue en une seule fois. Les résultats ne sont pas univoques. Ainsi, pour le cancer du poumon, le risque est plus élevé chez les survivants des bombes atomiques que chez les sujets ayant reçu la même dose par des radioscopies répétées [5]. Pour le cancer du sein, en revanche, de faibles doses répétées induisent le même risque cancérigène qu'une dose équivalente reçue en une fois [6, 7]. Pour les autres cancers, les informations sont insuffisantes pour

conclure. En ce qui concerne les faibles doses, la question est toujours débattue. La possibilité d'un risque accru autour des centrales nucléaires a été signalée par certains, mais les études réalisées n'emportent pas la conviction. Par ailleurs, une augmentation du risque de leucémies induite par les rayonnements non ionisants (comme les champs électromagnétiques), a été suggérée, mais la relation ne paraît pas encore démontrée à l'heure actuelle.

Le rôle de l'alimentation a été étudié dans de nombreuses enquêtes, mais la synthèse des résultats n'est pas aisée en raison de l'hétérogénéité dans le recueil des données et de la difficulté de reconstituer les habitudes alimentaires d'un individu dans le passé. Les seuls résultats retrouvés dans la plupart des études concernent l'effet protecteur des fruits et des légumes [8]. Les études d'intervention sont en fait la seule preuve irréfutable de l'effet d'un aliment ou d'un nutriment, mais les résultats ne sont pas toujours ceux que l'on attendait. Citons par exemple l'étude de Bonithon-Kopp *et al.* [9] sur l'effet d'une supplémentation en fibres et en calcium, dont la consommation a été mise en évidence comme protectrice du cancer colorectal. Cette étude, réalisée chez des individus porteurs d'un gros adénome (tumeur bénigne à fort potentiel malin), a mis en évidence une augmentation significative de récurrence d'adénome chez les individus ayant reçu une supplémentation en fibres. Le rôle de ces nutriments reste donc encore débattu.

Par ailleurs, un effet protecteur des phyto-œstrogènes a été suggéré, pour le cancer du sein notamment. Ces nutriments d'origine végétale, dont les effets peuvent être agonistes ou antagonistes des œstrogènes, existent dans le soja, les graines de céréales, certains légumes (lentilles, céleri, tomates...), et certains fruits (pamplemousse, poires, pommes...). Il est certain que le cancer du sein est moins fréquent dans les pays comme le Japon, où l'alimentation est riche en phyto-œstrogènes, qu'aux États-Unis où cet apport est pauvre, et qu'un effet protecteur a été observé dans des études sur l'animal, mais, à ce jour, il n'est pas encore démontré chez l'homme.

Les facteurs génétiques : une explosion des connaissances depuis 15 ans

Du risque familial au gène de prédisposition

En 1986, le premier gène de cancer était identifié, le gène *Rb1* dont la mutation est responsable du rétinoblastome, tumeur rare atteignant la rétine et touchant le jeune enfant [10]. Depuis cette date, de nombreux gènes prédisposant aux cancers ont été identifiés [1, 11].

Les premiers arguments à l'appui de l'existence de ces facteurs génétiques sont venus de la comparaison de la fréquence des antécédents familiaux de cancer chez des sujets atteints d'un cancer donné, et chez des témoins indemnes de ce cancer. Le *Tableau II* montre que les risques relatifs sont pour la plupart compris entre 2 et 5 [12]. Ces observations sont compatibles avec une large variété de modèles monogéniques sous-jacents et donnent la limite de ce que l'on peut attendre de ce type d'étude [13]. Parallèlement, des observations familiales, telle la famille décrite dans le *Traité des tumeurs* de Broca [14] (*figure 2*) ont suggéré l'existence de formes particulières de cancer se transmettant

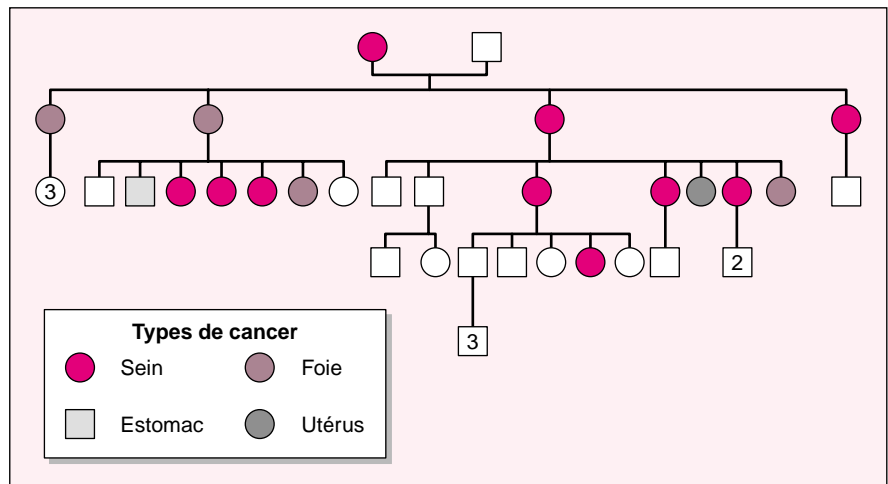


Figure 2. *Famille décrite dans le traité des tumeurs de Broca [14].* □ : homme; ○ : femme; chiffres : nombre d'individus.

comme des maladies héréditaires selon les lois de Mendel [15]. Les analyses de ségrégation ont permis d'améliorer nos connaissances en étudiant la distribution des cancers dans des familles et en cherchant à déterminer le modèle qui explique le mieux les données observées. Ces analyses peuvent ainsi mettre en évidence un éventuel gène majeur et proposer un modèle général expliquant l'excès de risque familial. Par exemple, dans le cancer du sein, la plupart des études ont conclu à l'existence d'un gène majeur domi-

nant rare expliquant 5 à 10 % de tous les cas de cancer [16]. Elles ont permis de montrer que l'excès de risque chez les porteurs de la mutation était particulièrement élevé pour les sujets jeunes, ce qui est compatible avec la théorie multi-étape des cancers. En effet, les sujets porteurs du gène muté ont déjà constitutionnellement « franchi » une étape dans le processus de la cancérogenèse.

Les études de liaison génétique, dont on connaît bien l'efficacité pour localiser des gènes de maladies héréditaires, ont eu un rôle déterminant pour la mise en évidence des gènes responsables des prédispositions aux cancers fréquents. Les analyses de liaison étudient la ségrégation conjointe de marqueurs génétiques, jouant le rôle de balise, avec le gène que l'on suppose être responsable de la maladie dans un échantillon de familles. Par rapport aux maladies génétiques, le problème posé par ces formes héréditaires de cancers fréquents est plus complexe car un individu porteur ne développe pas nécessairement un cancer et, inversement, un individu atteint n'est pas nécessairement porteur, même dans une famille comportant de nombreux cas de cancer. Par ailleurs, les analyses de liaison sont compliquées par l'existence de différents gènes dont la mutation est responsable du même cancer. C'est ainsi qu'à la suite de la localisation de *BRCA1* [17], Easton *et al.* [18] ont mis en évidence une hétérogénéité génétique dans la prédisposition au cancer du sein et de

Tableau II. Risques relatifs de cancer associés à l'existence d'antécédents familiaux de cancer parmi les apparentés du premier degré (d'après Offit et Brown [14]).

Apparenté atteint	Risque relatif*
Cancer du sein	
mère	1,7-4
sœur	2-3
sœur, préménopausée	3,6-5
sœur, ménopausée	2
sœur, bilatéral, âge < 40 ans	11**
sœur et mère, bilatéral, avant ménopause	39***
Cancer du côlon	
mère ou père	3-4
frère ou sœur	3-7
Cancer de l'estomac	
apparenté du premier degré	2-3
Cancer de l'ovaire	
apparenté du premier degré	3,9-4
Cancer de la prostate	
apparenté du premier degré	2-5
Mélanome malin	
apparenté du premier degré	2,7

* La catégorie de référence est constituée par des sujets sans antécédent familial de cancer.

** Intervalle de confiance à 95 % : 4-27.

*** Risque pour la classe d'âge 20-39 ans qui a le risque de base le plus faible.

l'ovaire, qui a été confirmée ultérieurement par la découverte de la localisation de *BRCA2* [19]. On trouve également une hétérogénéité génétique dans le cancer colorectal héréditaire non polyposique (HNPCC) [20].

Il est vraisemblable que de nombreux cancers fréquents comportent des sous-entités mendéliennes. Elles peuvent être difficiles à mettre en évidence pour plusieurs raisons : il peut s'agir d'un cancer qui survient tardivement ; les sujets peuvent alors décéder avant l'âge d'apparition de la maladie ; il peut aussi exister une hétérogénéité génétique, comme dans le cancer du sein. Ces raisons expliquent que les gènes de susceptibilité ne sont pas encore tous connus, comme ceux du cancer de la prostate par exemple. En effet, il existe peu d'analyses de ségrégation et celles qui ont été pratiquées n'emportent pas la conviction ; les analyses de liaison ont mis en évidence 4 gènes possibles, mais leur existence n'a pas encore été confirmée malgré la constitution de consortiums internationaux destinés à réunir un très grand nombre de familles [21, 22] ; et le mystère plane toujours sur le gène qui aurait été localisé par Myriad Genetics.

Les gènes à effets modérés

L'existence d'un risque familial est compatible avec de nombreux modèles génétiques. Les gènes dont les mutations confèrent un risque de cancer très élevé seront probablement bientôt tous identifiés. Mais il existe aussi des gènes dont les mutations confèrent un risque plus modéré. On ne s'attend pas à ce que ces mutations soient responsables de concentrations familiales remarquables : les approches familiales ont donc peu de chance d'être efficaces. Une approche logique est de partir de la physiologie de la maladie, et de tester si un gène candidat (c'est-à-dire potentiellement impliqué dans cette maladie en raison de sa fonction), possède des polymorphismes dont certains pourraient augmenter le risque de cancer. Un exemple est celui des hétérozygotes de l'ataxie-télangiectasie (AT). Cette affection récessive rare est caractérisée par des anomalies de la réparation de l'ADN

et conduit à un risque de cancer très augmenté, en particulier de leucémie et de lymphome, chez les enfants et les jeunes adultes homozygotes qui en sont atteints. Les femmes hétérozygotes n'ont aucune manifestation pathologique, mais elles ont un risque quatre fois plus élevé de cancer du sein [23, 24]. Il faut bien noter que la fréquence de l'allèle de l'ataxie-télangiectasie étant faible (probablement inférieure à 0,5 %), les hétérozygotes *ATM* ne peuvent représenter qu'une faible proportion des cas de cancer du sein.

Certains ont recherché si des gènes dont les rares mutations germinales entraînaient un risque très élevé de cancer, tels que *p53* et *APC*, présentaient par ailleurs des polymorphismes responsables de plus faibles risques. Le gène *p53* présente par exemple un polymorphisme au niveau du codon 72 (*p53*^{Arg} / *p53*^{Pro}) qui est intéressant car il introduit un changement au niveau de la structure de la protéine. Son rôle dans le cancer du col de l'utérus a été soupçonné car la protéine E6 des HPV (*human papillomavirus*) a un pouvoir inactivateur de la protéine *p53* plus important lorsqu'elle se trouve sous la forme *p53*^{Arg} que sous la forme *p53*^{Pro} [25]. Cependant, l'étude de Storey *et al.* [26] montrant que le risque de développer un cancer du col était 7 fois plus élevé chez les femmes *p53*^{Arg} que chez les femmes *p53*^{Pro} n'a jamais été répliquée et la controverse n'est pas encore résolue. Le gène *APC* possède, quant à lui, un polymorphisme (Isoleucine/Lysine) au codon 1307 (*APC I1307K*), décrit jusqu'ici uniquement dans la population juive ashkénaze (6 % des individus). Ce polymorphisme rend la protéine hypermutable [27, 28], et une fréquence significativement accrue de sujets porteurs (28 %) a été trouvée chez des patients atteints de cancer colorectal [27]. Les porteurs *APC I1307K* ont en outre un risque de cancer colorectal augmenté de 50 % par rapport aux non porteurs, et une fréquence accrue d'adénomes [29]. Les gènes candidats les plus connus sont ceux qui codent pour les enzymes impliquées dans le métabolisme des carcinogènes. Si l'on prend le cas du cancer du poumon ou des voies aérodigestives supérieures (VADS), étroitement lié à un facteur

environnemental majeur, le tabac, on peut formuler l'hypothèse selon laquelle des polymorphismes des enzymes qui métabolisent les carcinogènes du tabac seraient des facteurs de risque. Certaines de ces enzymes, appartenant à la famille des cytochromes P450 (CYP), transforment des carcinogènes naturellement inertes en molécules réactives qui peuvent alors être métabolisées puis éliminées. Mais ces carcinogènes activés sont aussi capables de se lier à de grosses molécules, en particulier l'ADN, formant ainsi des adduits qui provoquent des mutations si les lésions ne sont pas correctement réparées. D'autres enzymes servent à éliminer les carcinogènes activés, telles les glutathion-S-transférases (GST) et les N-acétyl transférases (NAT), et pourraient donc jouer un rôle protecteur. Récemment, Stucker *et al.* [30] ont montré que les individus ayant la capacité d'induire fortement le CYP1A1 (donc de produire plus de métabolites activés) et ayant une faible activité GSTM1 ont une augmentation significative du risque de cancer du poumon avec respectivement des risques relatifs à 3,4 et 1,3 et un risque relatif de 8,1 pour les sujets qui cumulent les deux facteurs. D'une façon générale, les risques relatifs associés à chacun des gènes sont relativement modérés, mais ils peuvent augmenter substantiellement lorsque l'individu cumule plusieurs polymorphismes à risque. C'est ainsi que Jourenkova-Mironova *et al.* [31] trouvent une association entre le cancer des VADS et certains allèles des gènes *EPHX1* (époxyde hydrolase) et *GSTM3*, avec un risque relatif de 13,1 pour les sujets combinant les deux génotypes défavorables. Par ailleurs, ces mêmes auteurs ont étudié les rôles respectifs de différents types de glutathion-S-transférases sur le risque de cancer du poumon, et ont trouvé des interactions significatives entre les effets de deux de ces gènes [32].

La part des facteurs génétiques et environnementaux : y a-t-il controverse ?

Les données familiales ne sont pas suffisantes pour évaluer la part des facteurs génétiques et environnemen-

taux dans une affection donnée. En effet, des individus d'une même famille peuvent présenter la même pathologie pour des raisons tout autres que génétiques, s'ils partagent un environnement commun. L'alimentation est un bon exemple de cet environnement partagé, les habitudes alimentaires ayant de surcroît tendance à se transmettre d'une génération à l'autre. De ce point de vue, l'observation des jumeaux peut apporter des informations très intéressantes. Ils ont en effet la particularité d'être de deux types : les jumeaux monozygotes qui ont exactement le même patrimoine génétique et les jumeaux dizygotes qui sont génétiquement comme des frères et sœurs. L'environnement commun aux deux jumeaux peut être bien sûr important, mais il est *a priori* le même quel que soit le type de jumeaux. Le taux de concordance entre jumeaux pour une pathologie (pourcentage d'individus atteints parmi ceux dont le jumeau est lui-même atteint), et surtout la différence entre les taux de concordance des jumeaux mono- et dizygotes doivent donc apporter des

informations sur la part des facteurs génétiques et environnementaux dans le déterminisme de l'affection (figure 3). Un des inconvénients de cette méthode est que la gémellité n'est pas un phénomène fréquent (environ 1 % des naissances) et qu'il est très difficile d'arriver à un nombre suffisant d'observations pertinentes. Grâce à l'existence de registres spécifiques très anciens, les pays scandinaves ont réussi à analyser le devenir d'un nombre considérable de paires de jumeaux : 23 386 paires pour le registre suédois, 8 461 pour le registre danois et 12 941 pour le registre finlandais. Les informations sur la survenue d'un cancer parmi ces jumeaux ont été obtenues par les registres de cancers.

Les résultats de cette étude [33] indiquent des taux de concordance supérieurs chez les jumeaux monozygotes par rapport aux dizygotes dans plusieurs types de cancers. Ainsi, l'estimation de l'héritabilité (part de la variabilité due aux effets génétiques transmissibles) pour les 11 localisations les plus fréquentes varie de 0 % (col et corps de l'utérus) à 42 %

(prostate), la plupart des valeurs étant supérieures à 20 %. La part de l'environnement commun est relativement faible, allant de 0 % pour le pancréas, l'ovaire, la prostate et la vessie (qui surviennent, notons-le, à des âges avancés) à 20 % pour le col de l'utérus (Tableau III). Pour les 3 cancers les plus fréquents, les risques absolus de développer un cancer à 75 ans pour le jumeau d'un individu atteint ne sont pas considérables puisqu'ils ont été évalués respectivement à 11 %, 13 % et 18 % pour le cancer colorectal, le cancer du sein et le cancer de la prostate si les jumeaux étaient monozygotes et à respectivement 5 %, 9 % et 3 % si les jumeaux étaient dizygotes. Il faut remarquer que, malgré l'effectif considérable de paires de jumeaux étudiés, il n'y a pas de paires concordantes pour beaucoup de cancers, hormis les plus fréquents. Les estimations sont donc impossibles pour les localisations rares, et, même pour les cancers fréquents, les intervalles de confiance sont très larges et l'estimation de l'héritabilité n'est pas significativement différente de 0 % dans 8 cas sur 11. Par ailleurs, pour estimer la part attribuable aux effets génétiques et environnementaux à partir de l'observation des taux de concordance chez les jumeaux mono- et dizygotes, il faut faire l'hypothèse d'une absence d'interaction entre les différents facteurs, ce qui ne semble pas très réaliste *a priori* et se trouve même infirmé dans certains cas.

Les estimations données sur la fraction attribuable aux facteurs génétiques par l'étude des jumeaux sont-elles cohérentes avec les résultats des études familiales ? Pour la plupart des localisations, l'estimation ponctuelle de l'héritabilité est comprise entre 20 % et 40 %. Par exemple, elle est de 27 % dans le cancer du sein, ce qui est pour les auteurs supérieur à l'estimation de 5 % à 10 % donnée par les analyses de ségrégation. En fait, l'intervalle de confiance de cette estimation de l'héritabilité allant de 4 % à 41 %, les résultats de cette étude n'infirmant pas les estimations obtenues antérieurement. Cependant, il est probable que les gènes *BRCA1* et *BRCA2* n'expliquent pas toute la composante génétique de l'affection. A partir d'une étude de population, Ford *et al.* [34] estiment que seule-

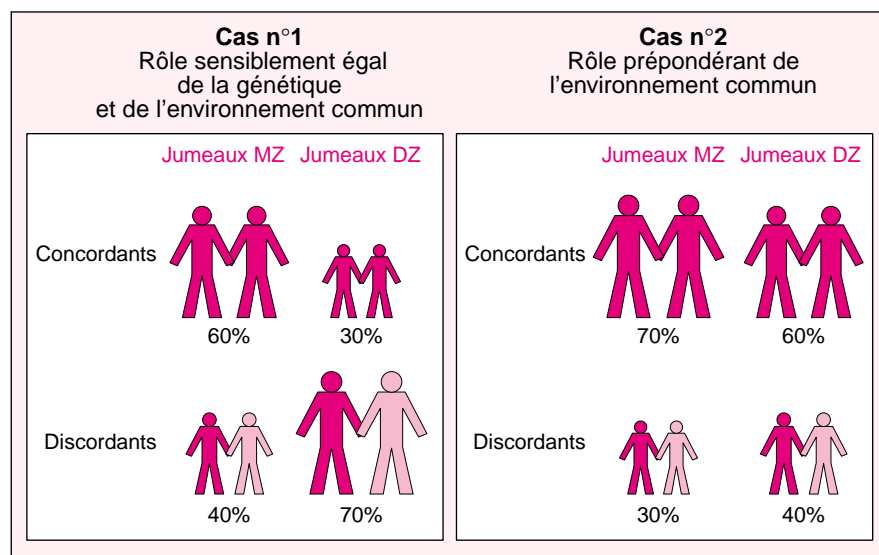


Figure 3. Taux de concordance chez les jumeaux mono- et dizygotes : part des effets génétiques et environnementaux dans deux situations. Dans le cas 1, le taux de concordance entre jumeaux monozygotes est élevé, 60 %, et baisse à 30 % chez les jumeaux dizygotes, ce qui signifie que la part des facteurs génétiques est substantielle et qu'il existe probablement aussi une composante environnementale commune expliquant le fort taux de concordance entre jumeaux monozygotes. Dans le cas 2, le taux de concordance entre jumeaux monozygotes est également très élevé, mais le taux de concordance entre jumeaux dizygotes l'est à peine moins, montrant que la forte concordance entre jumeaux monozygotes est probablement due essentiellement à des facteurs d'environnement commun.

Tableau III. Part attribuable aux facteurs génétiques et environnementaux d'après les données des registres des jumeaux suédois, danois et finlandais (d'après Lichtenstein *et al.* [48]).

Cancer	Part de la variance due aux effets (IC 95 %)		
	génétiques	environnementaux communs	aléatoires
Estomac	0,28 (0-0,51)	0,10 (0-0,34)	0,62 (0,49-0,76)
Côlon-rectum	0,35 (0,10-0,48)	0,05 (0-0,23)	0,60 (0,52-0,70)
Pancréas	0,36 (0-0,53)	0 (0-0,35)	0,64 (0,47-0,86)
Poumon	0,26 (0-0,49)	0,12 (0-0,34)	0,62 (0,51-0,73)
Sein	0,27 (0,04-0,41)	0,06 (0-0,22)	0,67 (0,59-0,76)
Col de l'utérus	0 (0-0,42)	0,20 (0-0,35)	0,80 (0,57-0,97)
Corps de l'utérus	0 (0-0,35)	0,17 (0-0,31)	0,82 (0,64-0,98)
Ovaire	0,22 (0-0,41)	0 (0-0,24)	0,78 (0,59-0,99)
Prostate	0,42 (0,29-0,50)	0 (0-0,09)	0,58 (0,50-0,67)
Vessie	0,31 (0-0,45)	0 (0-0,28)	0,69 (0,53-0,86)
Leucémie	0,21 (0-0,54)	0,12 (0-0,41)	0,66 (0,45-0,88)

ment 1,7 % de tous les cancers du sein diagnostiqués avant 70 ans sont dus à une mutation du gène *BRCA1*. Sachant que *BRCA2* explique une fraction similaire et qu'il existe probablement un gène non encore identifié, les mutations de ces gènes majeurs ne peuvent représenter la totalité des facteurs génétiques responsables. Il n'est donc pas étonnant que l'étude des jumeaux ne trouve que deux fois une mutation de ces gènes sur les 12 paires de jumelles monozygotes atteintes d'un cancer du sein. Au total, il existe une bonne cohérence entre les études pour estimer que la fraction attribuable aux facteurs génétiques est de l'ordre de 20 % et que les mutations à risque élevé connues ne représentent pas la totalité de ces facteurs.

Ce résultat est également très cohérent avec l'estimation de la proportion de cancers « évitables » de 75 % à 80 % de Doll et Peto [35], fondée pour chaque type de cancer, sur la différence entre l'incidence (standardisée pour l'âge) observée aux États-Unis, et la plus faible incidence enregistrée dans le monde. On s'attend en effet à ce que les différences d'incidence soient dues essentiellement à des causes environnementales.

Finalement, il est clair que génétique et environnement jouent tous deux un rôle important et qu'il n'est plus question d'étudier l'un en ignorant l'autre. Nous donnerons trois exemples d'études analysant conjointement ces deux types de facteurs.

Le premier concerne le rôle cancérigène des rayonnements ionisants à forte dose. Certaines observations indiquent que l'apparition d'une seconde tumeur chez les enfants irradiés pour un premier cancer n'est pas indépendante du terrain génétique. Ainsi, Kony *et al.* [36] ont montré que le risque de second cancer dépendait non seulement de la dose de rayonnement reçue au siège du second cancer, mais aussi de l'existence d'antécédents familiaux de cancer du sujet jeune. Le risque relatif associé à l'existence d'antécédents familiaux est de 8,3, celui associé à l'irradiation de 4,1 et le risque relatif combiné est de 15,5. Par ailleurs, les enfants traités pour un premier cancer mais non irradiés, ont un risque de cancer de la thyroïde très supérieur à celui des enfants n'ayant jamais eu de cancer [37]. Le deuxième exemple concerne le rôle du polymorphisme de l'enzyme CYP2D6, qui métabolise un des carcinogènes du tabac, sur le cancer du poumon [38]. Bouchardy *et al.* [39] ont trouvé que, globalement, les sujets ayant une activité CYP2D6 élevée avaient un risque à peine plus élevé de développer un cancer du poumon. Cependant, lorsque l'effet du polymorphisme et celui du tabac étaient examinés ensemble, l'augmentation du risque associée à une activité CYP2D6 élevée était significative dans la catégorie des sujets ayant la plus forte consommation de tabac,

témoignant ainsi d'une interaction entre ces deux facteurs. Le troisième exemple porte sur le cancer de la vessie [40]. En étudiant conjointement le rôle du tabac et du polymorphisme N-acétyltransférase de type 2 (NAT2), les fumeurs d'une part, et les sujets à faible activité enzymatique (acétylateurs lents) d'autre part, ont un risque plus élevé de cancer de la vessie ; il existe également une interaction significative entre NAT2 et tabac, le risque le plus élevé étant observé chez les fumeurs acétylateurs lents (figure 4).

De nombreuses études sur l'effet conjoint de facteurs génétiques et environnementaux sont actuellement en cours. Ces études nécessitent des effectifs considérables pour avoir une puissance suffisante, surtout si les diverses combinaisons de gènes et d'expositions sont rares dans la population générale. La collaboration entre différents centres, appartenant éventuellement à plusieurs pays, est donc fondamentale. La coordination de ces études est une des vocations du Centre International de Recherches sur le Cancer à Lyon. La tâche est difficile car il faut conserver le maximum d'homogénéité entre pays dans la façon de recueillir les données. Ces études ont le grand avantage d'augmenter la variabilité interindividuelle des patrimoines génétiques et des expositions environnementales, variabilité dont on connaît l'importance pour évaluer le rôle d'un facteur de risque.

Quelles implications pour la prévention et le dépistage ?

La prévention primaire des cancers consiste à éliminer ou à réduire l'exposition aux facteurs de risque pour diminuer l'incidence des cancers liés à ces facteurs. Même lorsque le facteur causal est parfaitement identifié, cet objectif est très difficile à atteindre. Nous en voulons pour preuve le succès mitigé des campagnes anti-tabac en France, pour un facteur dont la nocivité est démontrée depuis des décennies. Cet échec est dû non seulement à la difficulté de modifier le comportement des individus, mais aussi aux intérêts économiques considérables qui sont en jeu. La prévention est difficile aussi pour les expositions professionnelles

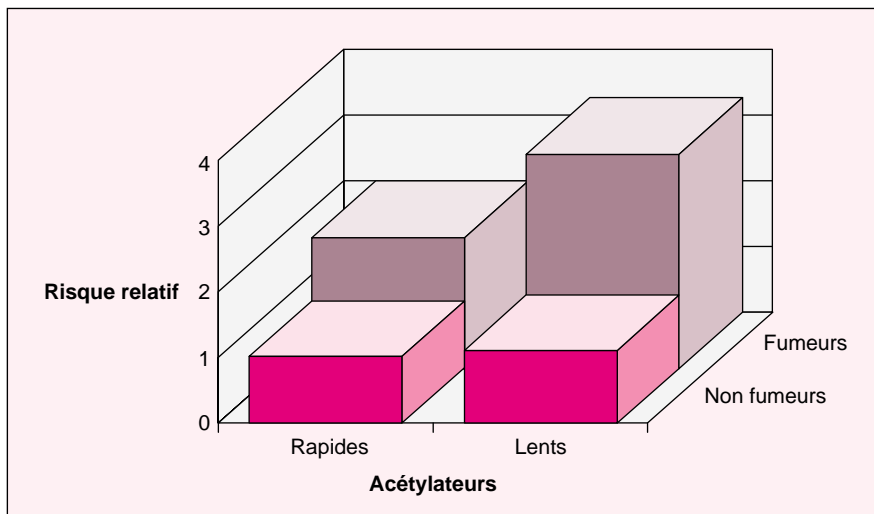


Figure 4. Effets respectifs et conjoints du polymorphisme de la N-acétyl transférase de type 2 et de la consommation de tabac dans le cancer de la vessie (d'après Marcus et al. [40]).

et il peut se passer beaucoup de temps entre la preuve de la nocivité d'une exposition et la définition du seuil d'exposition admissible dans la législation.

La prévention secondaire prend donc toute son importance. Elle poursuit deux objectifs complémentaires: (1) prévenir l'apparition des cancers en détectant des états précancéreux, comme les dysplasies du col utérin ou les adénomes colorectaux; et (2) détecter les cancers à un stade précoce. Un dépistage peut d'adresser à une population dans son ensemble (dépistage de masse), ou à des groupes particulièrement sensibles, comme les sujets porteurs d'une mutation d'un gène de prédisposition connu.

Le cancer du sein est le premier cancer pour lequel l'efficacité du dépistage par la mammographie ait été démontrée. Une réduction du risque de décès de 26 % est observée chez les femmes dépistées entre 50 et 74 ans, mais la réduction du risque est plus faible entre 40 et 49 ans et elle n'est pas significative [41]. Le dépistage systématique entre 50 et 74 ans est en cours de généralisation en France. Pour le cancer colorectal, l'Hémocult, qui est un test de recherche de saignement occulte dans les selles, permet de réduire le risque de décès de 16 % chez les sujets dépistés après 40 ans [42]. Cependant, en pratique, le gain reste relativement faible et le dépistage sys-

ématique dans la population générale reste sujet à discussion [43, 44]. Pour le cancer du col de l'utérus, l'efficacité du dépistage par frottis cervical n'est plus à démontrer: la réalisation d'un frottis tous les 3 ans permet de réduire de 91 % le taux cumulé de cancer du col; avec un frottis tous les 5 ans, la réduction est de 84 % et avec un frottis tous les 10 ans, elle est de 64 % [45]. Le dépistage du cancer de la prostate par dosage de PSA (*prostate specific antigen*) est en cours d'évaluation. Pour le cancer bronchique, l'ajout d'une cytologie bronchique 3 fois par an à une radio thoracique annuelle chez des sujets fumeurs n'a pas montré d'amélioration de la survie.

Le dépistage concernant les sujets porteurs de gènes de prédisposition au cancer relève d'une toute autre approche. Depuis 1990, la découverte de ces gènes a entraîné la mise en place progressive de consultations d'oncogénétique dans les Centres de lutte contre le cancer (CLCC), et dans certains centres hospitaliers universitaires. Ces consultations ont pour mission le transfert des connaissances fondamentales et la prise en charge des familles concernées par un risque très accru de cancer. Un groupe intitulé «Génétique et Cancer» a par ailleurs été créé par les cliniciens et les généticiens dans le souci de partager leur expérience et d'adapter la prise en charge des familles aux découvertes les plus

récentes. D'abord limité aux syndromes familiaux rares, le problème a pris une toute autre dimension après la découverte des gènes à l'origine des formes héréditaires de cancers fréquents, tels les cancers du sein, de l'ovaire, et les cancers colorectaux. Il s'est aussi compliqué en raison de la très grande taille des gènes et de la diversité des mutations qui rend leur identification longue et onéreuse.

La situation concernant les prédispositions des cancers du sein et de l'ovaire sont tout à fait exemplaires des changements de mentalité médicale dans la prise en charge des individus et des familles concernées par ce risque. Grâce à une expertise collective récente, le bilan des connaissances a été établi et a permis d'aboutir à des recommandations concernant les familles à risque [46]: en particulier, les indications pour la recherche de mutations et pour l'éventualité d'une chirurgie prophylactique telle que mastectomie ou ovariectomie, ont été soigneusement analysées et des règles précises ont été proposées, en particulier pour le suivi des femmes à risque. Cependant, la proposition de test prédictif dans les cas familiaux des cancers du sein, de l'ovaire et des cancers colorectaux en est à ses débuts et la réaction des personnes non atteintes à la proposition de test est encore mal connue. Le dépistage de telles mutations dans la population n'est pas envisageable en France, compte tenu de leur rareté (< 1%). Elle est pratiquée dans certains pays où certaines mutations bien spécifiques sont retrouvées à une fréquence non négligeable, en particulier certaines mutations des gènes *BRCA1* et *BRCA2* dans les populations d'origine juive ashkénase aux États-Unis [47], ou en Islande [48] et une mutation du gène *hMLH1* en Finlande [49].

Qu'en est-il des cancers « multifactoriels » où chacun des facteurs génétiques impliqués pris isolément n'augmente que modérément le risque de cancer? A l'heure actuelle, il est hors de question d'envisager un dépistage des formes à risque au niveau de la population, même si le risque attribuable à ces facteurs est loin d'être négligeable compte tenu de leur fréquence. Faut-il dans ces conditions envisager un dépistage génétique des individus particulière-

ment exposés (par exemple, les fumeurs) ? En l'état actuel des connaissances, la réponse est clairement non. On imagine d'ailleurs bien les effets pervers d'un résultat « négatif » : « j'ai la bonne enzyme, je peux donc continuer à fumer en toute tranquillité... ». Cependant, les nouvelles scientifiques se propageant de plus en plus vite, que ferons-nous devant une demande pressante de test dans l'avenir ? Pourrions-nous le refuser à titre individuel ? La communauté médicale risque de se trouver confrontée à des situations de plus en plus difficiles à gérer ■

Remerciements

Nous tenons à remercier Simone Benhamou, Jacqueline Clavel, Catherine Hill et Florent de Vathaire pour leurs conseils éclairés.

RÉFÉRENCES

- Doll R. The Pierre Denoix Memorial Lecture. Nature and nurture in the control of cancer. *Eur J Cancer* 1999; 35: 16-23.
- Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Raymond L, Young J. *Cancer Incidence in five continents*, vol. VII. Lyon: IARC, 1997.
- Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, et al. Migration patterns and breast cancer risk in Asian-American women. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1819-27.
- Effets sur la santé des principaux types d'exposition à l'amiante. Expertise collective Inserm. Paris: Éditions Inserm, 1997.
- Howe GR. Lung cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with lung cancer mortality in the Atomic Bomb survivors study. *Radiat Res* 1995; 142: 295-304.
- Howe GR, McLaughlin J. Breast cancer mortality between 1950 and 1987 after exposure to fractionated moderate-dose-rate ionizing radiation in the Canadian fluoroscopy cohort study and a comparison with breast cancer mortality in the atomic bomb survivors study. *Radiat Res* 1996; 145: 694-707.
- Little MP, Boice JDJ. Comparison of breast cancer incidence in the Massachusetts tuberculosis fluoroscopy cohort and in the Japanese atomic bomb survivors. *Radiat Res* 1999; 151: 218-24.
- Steinmetz K, Potter JD. Vegetables, fruit and cancer prevention: a review. *J Am Dietetic Ass* 1996; 96: 1027-39.
- Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, Rath U, Faivre J. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. *Lancet* 2000; 356: 1300-6.
- Friend SH, Bernards R, Rogelji S, et al. A human DNA segment with properties of the gene that predisposes to retinoblastoma and osteosarcoma. *Nature* 1986; 323: 643-6.
- Thomas G. Dix ans de recherche sur les prédispositions génétiques au développement des tumeurs. *Med Sci* 1995; 11: 336-48.
- Offit K, Brown K. Quantitating familial cancer risk: a resource for clinical oncologists. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1724-36.
- Easton DF, Peto J. The contribution of inherited predisposition to cancer incidence. *Cancer Surv* 1990; 9: 395-415.
- Broca P. *Traité des tumeurs*. Paris: P. Asselin, 1866.
- Warthin AS. Heredity with reference to carcinoma as shown by the study of the cases examined in the pathological laboratory of the University of Michigan, 1895-1913. *Arch Intern Med* 1913; 12: 546-55.
- Claus EB, Risch N, Thompson WD. Genetic analysis of breast cancer in the cancer and steroid hormone study. *Am J Hum Genet* 1991; 48: 232-42.
- Hall JM, Lee MK, Newman B, Morrow JE, Anderson LA, Huey B, King MC. Linkage of early-onset familial breast cancer to chromosome 17q21. *Science* 1990; 250: 1684-9.
- Easton DF, Bishop DT, Ford D, Crockford GP and the Breast Cancer Linkage Consortium. Genetic linkage analysis in familial breast and ovarian cancer: results from 214 families. *Am J Hum Genet* 1993; 52: 678-701.
- Wooster R, Neuhausen S, Mangion J, et al. Localization of a breast cancer susceptibility gene, BRCA2, to chromosome 13q12-13. *Science* 1994; 265: 2088-90.
- Liu B, Parsons R, Papadopoulos N, et al. Analysis of mismatch repair genes in hereditary non-polyposis colorectal cancer patients. *Nat Med* 1996; 2: 169-74.
- Singh R, the ACTANE Consortium. No evidence for linkage to 1q42.2-43 in 131 prostate cancer families from the ACTANE Consortium. *Br J Cancer* 2000; 83: 1654-8.
- Xu J, International Consortium for Prostate Cancer Genetics. Combined analysis of hereditary prostate cancer linkage 1q24-25: results from 772 hereditary prostate cancer families from the International Consortium for Prostate Cancer Genetics. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 945-57.
- Easton DF. Cancer risks in A-T heterozygotes. *Int J Radiat Biol* 1994; 66: S177-82.
- Janin N, Andrieu N, Ossian K, et al. Breast cancer risk in ataxia telangiectasia (AT) heterozygotes: haplotype study in French AT families. *Br J Cancer* 1999; 80: 1042-5.
- Soussi T. Épidémiologie des cancers: de l'approche descriptive à la biologie moléculaire. *Med Sci* 2000; 16: 1397-404.
- Storey A, Thomas M, Kamita A, et al. Role of a p53 polymorphism in the development of human papillomavirus-associated cancer. *Nature* 1998; 393: 229-34.
- Laken SJ, Petersen GM, Gruber SB, et al. Familial colorectal cancer in Ashkenazim due to hypermutable tract in APC. *Nat Genet* 1997; 17: 79-83.
- Gryfe R, Di Nicola N, Gallinger S, Redston M. Somatic instability of the APC I1307K allele in colorectal neoplasia. *Cancer Res* 1998; 58: 4040-3.
- Gryfe R, Di Nicola N, Lal G, Gallinger S, Redston M. Inherited colorectal polyposis and cancer risk of the APC I1307K polymorphism. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 378-84.
- Stucker I, Jacquet M, de Waziers I, et al. Relation between inducibility of CYP1A1, GSTM1 and lung cancer in a French population. *Pharmacogenetics* 2000; 10: 617-27.
- Jourenkova-Mironova N, Mitrunen K, Bouchardy C, Dayer P, Benhamou S, Hirvonen A. High-activity microsomal epoxide hydrolase genotypes and the risk for oral pharynx and larynx cancers. *Cancer Res* 2000; 60: 534-6.
- Jourenkova-Mironova N, Wikman H, Bouchardy C, et al. Role of the glutathione s-transferase *GSTM1*, *GSTM3*, *GSTP1* and *GSTT1* genotypes in modulating susceptibility to smoking-related lung cancer. *Pharmacogenetics* 1998; 8: 495-502.
- Lichtenstein P, Holm NV, Verkasalo PK, et al. Environmental and heritable factors in the causation of cancer: Analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland. *N Engl J Med* 2000; 343: 78-85.
- Ford D, Easton DF, Peto J. Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 1457-62.
- 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: 1191-308.
- Kony SJ, de Vathaire F, Chompret A, et al. Radiation and genetic factors in the risk of second malignant neoplasms after a first cancer in childhood. *Lancet* 1997; 350: 91-5.
- de Vathaire F, Hardiman C, Shamsaldin A, et al. Thyroid carcinoma following irradiation for a first cancer during childhood. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2713-9.
- Ayesh R, Idle JR, Ritchie JC, Crothers MJ, Hetzel MR. Metabolic oxidation phenotypes as markers for susceptibility to lung cancer. *Nature* 1984; 312: 169-70.
- Bouchardy C, Benhamou S, Dayer P. The effect of tobacco on lung cancer risk depends on CYP2D6 activity. *Cancer Res* 1996; 56: 251-3.

RÉFÉRENCES

40. Marcus PM, Hayes RB, Vineis P, *et al.* Cigarette smoking, N-Acetyltransferase 2 acetylation status, and bladder cancer risk: a case-series meta-analysis of a gene-environment interaction. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 461-7.
41. Kerlikowske K, Grady D, Rubin SM, Sandrock C, Ernster VL. Efficacy of screening mammography. *JAMA* 1995; 273: 149-54.
42. Towler B, Irwing L, Glasziou P, Kewenter J, Weller D, Silagy C. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the fecal occult blood test, Hemoccult. *Br Med J* 1998; 317: 559-65.
43. Simon JB. Should all people over the age of 50 have regular fecal occult-blood test? Postpone population screening until problems are solved. *N Engl J Med* 1998; 338: 1151-2.
44. Fletcher RH. Should all people over the age of 50 have regular fecal occult-blood test? If it works, why not do it? *N Engl J Med* 1998; 338: 1153-5.
45. Day NE. In: Hakama *et al.* *Screening for cancer of the uterine cervix*. Lyon: IARC, 1986: 199-212.
46. Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. *Quelle prise en charge?* Expertise collective Inserm. Paris: Éditions Inserm, 1998.
47. Struewing JP, Abeliovich D, Peretz T, *et al.* The carrier frequency of the BRCA1 185delAG mutation is approximately 1 percent in Ashkenazi Jewish individuals. *Nat Genet* 1995; 11: 198-200.
48. Thorlacius S, Olafsdottir G, Tryggvadottir L, *et al.* A single BRCA2 mutation in male and female breast cancer families from Iceland with varied cancer phenotypes. *Nat Genet* 1996; 13: 117-9.
49. Nyström-Lahti M, Sistonen P, Mecklin JP, *et al.* Close linkage to chromosome 3p and conservation of ancestral founding haplotype in hereditary non-polyposis colorectal cancer families. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 6054-8.

TIRÉS À PART

C. Bonaiti-Pellié.

Summary

What is going on in cancer epidemiology in 2001?

There has been considerable changes in cancer epidemiology during the last fifteen years because of the discovery of numerous cancer susceptibility genes. Knowledge of environmental factors, such as radiation, nutrition, or chemical carcinogens, which have been evidenced during the last century, continues to regularly improve. Nowadays, there is a general agreement on the respective contribution of genetic and environmental factors in causing cancer. Efforts are now concentrating on improving the knowledge of the joint effects of these different factors. This will help defining prevention policy, in particular towards subgroups of specifically sensitive individuals. However, the definition of such a policy is expected to encounter a number of difficulties in the future.



Juin 2001

BIOTechno

4^{ème} rencontres jeunes chercheurs / Entreprises

Limoges, Lyon-Grenoble, Nancy, Nantes, Nice, et Paris.

Renseignements & Inscriptions fin Avril sur
www.biotechno.asso.fr