



HAL
open science

Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles

Simone Benhamou, Florence Demenais, Jean-Marie Dupret, Jean-Marie Haguenoer, Annie Leszkowicz, Isabelle Stucker

► To cite this version:

Simone Benhamou, Florence Demenais, Jean-Marie Dupret, Jean-Marie Haguenoer, Annie Leszkowicz, et al. Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles. [Rapport de recherche] Institut national de la santé et de la recherche médicale(INSERM). 2001, XII - 143 p., figures, tableaux, graphiques, références bibliographiques disséminées. hal-01570682

HAL Id: hal-01570682

<https://hal-lara.archives-ouvertes.fr/hal-01570682v1>

Submitted on 31 Jul 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Expertise collective

Susceptibilités
génétiques
et expositions
professionnelles

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale



Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles



**Susceptibilités génétiques
et expositions professionnelles** ISBN 2-85598-788-1
ISSN 1264-1782

© Les éditions Inserm, 2001 101 rue de Tolbiac, 75013 Paris

Dans la même collection

- La Grippe. Stratégies de vaccination. 1994
- Artériopathie des membres inférieurs. Dépistage et risques cardiovasculaires. 1994
- Rachialgies en milieu professionnel. Quelles voies de prévention? 1995
- Sida, maladies associées. Pistes pour de nouveaux médicaments. 1996
- Ostéoporose. Stratégies de prévention et de traitement. 1996
- Méningites bactériennes. Stratégies de traitement et de prévention. 1996
- Imagerie médicale en France dans les hôpitaux publics. 1996
- Hépatites virales. Dépistage, prévention, traitement. 1997
- Grande prématurité. Dépistage et prévention du risque. 1997
- Effets sur la santé des principaux risques d'exposition à l'amiante. 1997
- Ecstasy. Des données biologiques et cliniques aux contextes d'usage. 1998
- Insuffisance rénale chronique. Etiologies, moyens de diagnostic précoce, prévention. 1998
- La migraine. Connaissances descriptives, traitements et prévention. 1998
- Risques héréditaires de cancers du sein et de l'ovaire. Quelle prise en charge? 1998
- Effets sur la santé des fibres de substitution à l'amiante. 1999
- Maladie parodontales. Thérapeutiques et prévention. 1999
- Plomb dans l'environnement. Quels risques pour la santé? 1999
- Carences nutritionnelles. Etiologies et dépistage. 1999
- Vaccinations. Actualités et perspectives. 1999
- Éthers de glycol. Quels risques pour la santé? 1999
- Obésité. Dépistage et prévention chez l'enfant. 2000
- Asthme et rhinites d'origine professionnelle. 2000
- Lombalgies en milieu professionnel. Quels facteurs de risques et quelle prévention? 2000
- Dioxines dans l'environnement. Quels risques pour la santé? 2000
- Hormone replacement therapy. Influence on cardiovascular risk? 2000



Ce logo rappelle que le code de la propriété intellectuelle du 1^{er} juillet 1992 interdit la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants-droits. Le non-respect de cette disposition met en danger l'édition, notamment scientifique.

Toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 20 rue des Grands-Augustins, 75006 Paris).



Expertise collective

**Susceptibilités
génétiques
et expositions
professionnelles**

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

Cet ouvrage présente les travaux du groupe d'experts réunis par l'INSERM pour répondre aux questions posées par l'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) concernant les liens éventuels entre susceptibilités génétiques et expositions professionnelles.

Il s'appuie sur les données scientifiques en date du premier semestre 2000. Environ 300 articles ont constitué la base documentaire de cette expertise.

Le Centre d'expertise collective de l'INSERM a assuré la coordination de cette analyse bibliographique, en collaboration avec le Département du partenariat économique et social pour l'instruction du dossier et avec les services de documentation pour la recherche bibliographique (Département de l'information scientifique et de la communication).

Cette expertise collective de l'INSERM a été réalisée avec le concours financier de l'INRS. Un comité de suivi composé des deux parties s'est réuni tout au long de l'expertise afin d'évaluer l'avancement des travaux

Groupe d'experts et auteurs

Simone BENHAMOU, recherche en épidémiologie des cancers, INSERM U 521, Institut Gustave Roussy, Villejuif

Florence DEMENAI, génétique des maladies humaines, INSERM EPI 00-06, hôpital Saint-Louis, Paris

Jean-Marie DUPRET, cytosquelette et développement, UMR-CNRS 7000, faculté de médecine Pitié-Salpêtrière, Paris

Jean-Marie HAGUENOER, médecine du travail, laboratoire de toxicologie, faculté de médecine, Lille

Annie LESZKOWICZ, toxicologie et sécurité alimentaire, École nationale supérieure agronomique de Toulouse, Auzeville-Tolosane

Isabelle STUCKER, épidémiologie des cancers bronchopulmonaires et environnement, INSERM U 170, Villejuif

Coordination scientifique

Catherine CHENU, attachée scientifique, Centre d'expertise collective

Emmanuelle CHOLLET-PRZEDNOWED, attachée scientifique, Centre d'expertise collective

Jeanne ETIEMBLE, directeur du Centre d'expertise collective de l'INSERM

Michel GARBARZ, chargé d'expertise, Centre d'expertise collective

Patrice TESTUT, attaché scientifique, Centre d'expertise collective

Assistance bibliographique et technique

Chantal GRELLIER et Florence LESECQ, Centre d'expertise collective

Iconographie

Service commun n° 6 de l'INSERM

Sommaire

Avant-propos	XI
1 Enzymes du métabolisme des cancérogènes chimiques et polymorphismes génétiques	1
2 Métabolisme et mécanisme d'action des principales substances cancérogènes d'origine professionnelle	25
3 Polymorphismes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques, tabac et cancer : bilan des données épidémiologiques	63
4 Interaction des facteurs génétiques et environnementaux dans les cancers liés à des expositions professionnelles	81
5 Facteurs de susceptibilité génétique dans l'asthme	97
Synthèse	125

Avant-propos

L'étude de la susceptibilité génétique aux cancers et à l'asthme, deux des pathologies majeures dans les pays occidentaux, constitue un axe de recherche en plein développement qui devrait bénéficier dans l'avenir des informations issues du décryptage du génome. De nombreuses études épidémiologiques ont montré que l'exposition à des substances chimiques cancérigènes ou à des substances allergènes présentes en milieu professionnel s'accompagnait d'un risque accru de pathologies cancéreuses ou d'asthme. Les travaux scientifiques s'emploient aujourd'hui à comprendre les interactions entre susceptibilité génétique et facteurs de risque environnementaux.

L'INRS a demandé à l'INSERM de procéder à une analyse critique et à une synthèse des études, publiées dans la littérature internationale, qui se sont intéressées aux liens éventuels entre susceptibilités génétiques et expositions professionnelles. Le choix de limiter ce bilan bibliographique aux domaines du cancer et de l'asthme a été effectué d'un commun accord. Pour le cancer, les polymorphismes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques (EMX) qui alimentent le plus grand nombre d'études ont été pris en considération. Pour l'asthme, l'état d'avancement des recherches permet seulement de proposer une revue de la littérature sur les données les plus récentes concernant les gènes potentiellement impliqués dans une susceptibilité génétique. Pour répondre à la demande de l'INRS, l'INSERM a constitué un groupe de travail rassemblant des compétences dans les domaines de la génétique, de la toxicologie clinique et moléculaire et de l'épidémiologie.

Le groupe de travail a structuré sa réflexion à partir de la grille de questions suivantes :

- Quels sont les polymorphismes connus des enzymes du métabolisme des xénobiotiques ? Comment différencier génotype et phénotype ? Comment les polymorphismes sont-ils répartis dans les différentes populations ?
- Quelles sont les voies métaboliques des principaux cancérigènes chimiques ? Quelles sont les différentes enzymes impliquées ?
- Quelles sont les études ayant montré une susceptibilité à certains types de cancers en rapport avec le polymorphisme des enzymes du métabolisme des xénobiotiques ? Quel est l'impact du polymorphisme des EMX dans la relation entre certains cancers et l'exposition au tabac ?
- Quelles sont les études qui ont recherché l'interaction entre une exposition professionnelle aux cancérigènes et les polymorphismes génétiques des enzymes du métabolisme des xénobiotiques ? Quelles sont les conclusions des études ?
- Quelles sont les données actuelles sur la composante génétique de l'asthme et de ses phénotypes intermédiaires associés, hyperréactivité bronchique et

atopie ? Que peut-on dire sur les interactions éventuelles entre ces facteurs génétiques et les facteurs environnementaux ?

Le fonds bibliographique, constitué à partir d'une interrogation des bases de données générales et spécialisées comme Medline, Embase, Toxline, a rassemblé environ 300 articles. Au cours de huit séances de travail réparties entre les mois de janvier et mai 2000, le groupe a confronté les analyses correspondant aux différentes approches thématiques et proposé une synthèse. Le groupe attire l'attention sur le fait que, dans le processus pathologique, de nombreux facteurs interviennent, en particulier la présence d'expositions concomitantes et les facteurs liés au mode de vie.

1

Enzymes du métabolisme des cancérogènes chimiques et polymorphismes génétiques

Les substances cancérogènes sont pour la plupart des xénobiotiques, c'est-à-dire des composés ne faisant pas partie des constituants naturels des organismes vivants. Les xénobiotiques étant en général des molécules lipophiles, le moyen le plus sûr pour l'organisme de les éliminer est d'accroître leur solubilité dans l'eau. Les enzymes du métabolisme des xénobiotiques concourent à ce processus. Celui-ci peut donc être considéré comme un mécanisme de détoxification. Cependant, dans certains cas, et particulièrement dans celui des cancérogènes chimiques, certains métabolites sont plus réactifs que la molécule dont ils sont issus, et constituent alors des substances capables d'altérer les macromolécules cellulaires. Les xénobiotiques dont sont issus ces métabolites acquièrent donc leur pouvoir cancérogène une fois transformés par l'organisme, c'est pourquoi on les qualifie de précancérogènes (figure 1.1). Les biotransformations subies par les précancérogènes professionnels n'échappent pas à ces règles et leurs effets sont donc conditionnés par l'activité de biotransformation des enzymes du métabolisme des xénobiotiques (Nebert et coll., 1996 ; Gonzalez, 1997). D'autres substances sont des cancérogènes directs et, dans ce cas, les biotransformations peuvent les empêcher d'agir.

Enzymes impliquées dans le métabolisme des xénobiotiques

Les réactions du métabolisme des xénobiotiques peuvent être divisées en deux ensembles : les réactions de phase I et de phase II.

Les réactions de phase I (tableau 1.I) sont des réactions de fonctionnalisation catalysées majoritairement par des mono-oxygénases à cytochrome P450 (CYP). Ces dernières sont des enzymes microsomales surtout présentes dans le foie mais aussi dans d'autres tissus comme l'intestin ; elles assurent des réactions d'oxydation. Parmi les autres enzymes de phase I, on trouve des déshydrogénases de type alcool déshydrogénase (ADH) et aldéhyde déshydrogénase (ALDH), des réductases comme les NAD(P)H-quinone oxydoréductases

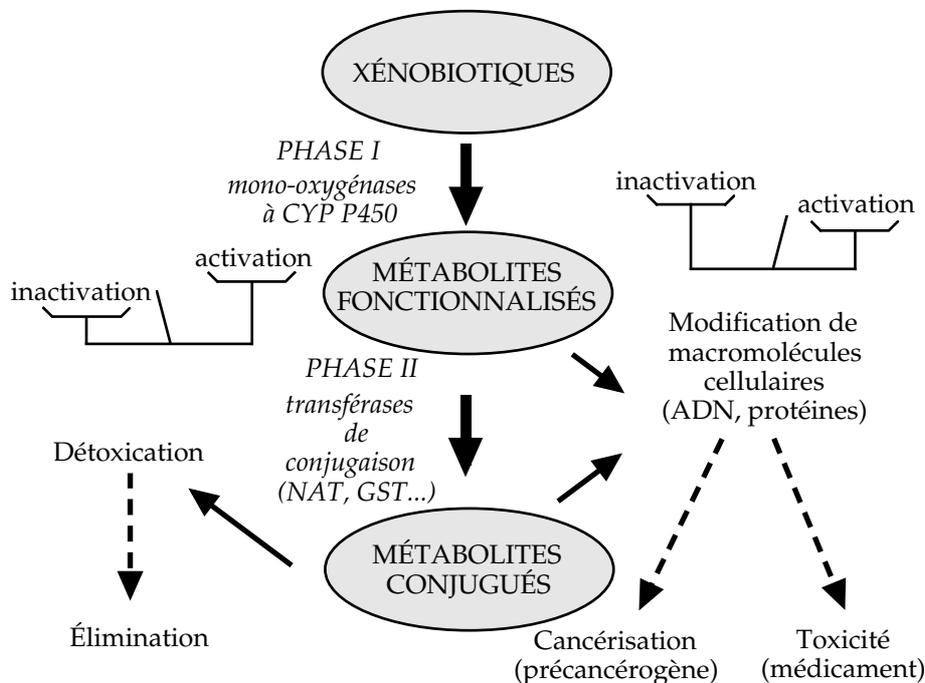


Figure 1.1 : Biotransformation des xénobiotiques

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

Tableau 1.1 : Principales réactions de phase I

Réactions	Enzymes	Substrats
Oxydation	Oxydases	Aldéhydes, amines, hydrazines
Hydroxylation, époxydation	Mono-oxygénases à cyt P450	HAP, arylamines, arylamides
<i>N</i> - et <i>S</i> -oxydation	à FAD	Amines, hydrazines, thiols, sulfites
Déshydrogénation	Déshydrogénases	Alcools, aldéhydes, dihydrodiols
Réduction	Réductases	Carbonyl, quinones, nitro, azo, <i>N</i> -oxydes, sulfoxydes
Hydrolyse	Estérases, amidases, imidases Époxyde hydrolase	Procaïne, acétylcholine Oxydes d'arène, oxydes éthyléniques
Décarboxylation	Décarboxylases	Lévo-dopa
Déméthylation	Mono-oxygénases à cyt P450	Benzphétamine

HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques

(NQO) et des hydrolases telles que les époxyde hydrolases (EH). Le résultat des différentes réactions de fonctionnalisation est de créer un métabolite intermédiaire à caractère électrophile sur lequel pourra s'exercer une seconde transformation, celle de phase II. Notons que la nomenclature en phases I et

Il n'implique pas que ces réactions s'enchaînent toujours selon cet ordre : les réactions de phase I peuvent suivre celles de phase II, et ces dernières peuvent être absentes.

Les réactions de phase II (tableau 1.II) sont pour la plupart des réactions de conjugaison. Parmi les enzymes de conjugaison, figurent les *N*-acétyltransférases (NAT), les glutathion *S*-transférases (GST) et les sulfo-transférases (SULT). Les enzymes de phase II sont généralement cytosoliques et sont exprimées dans le foie ainsi que dans de nombreux tissus périphériques.

Tableau 1.II : Principales réactions de phase II

Réactions	Enzymes	Substrats
Glucronoconjugaison	UDP-glucuronosyl transférases	Hydroxylamines, arylamines
Sulfoconjugaison	Sulfotransférases	Stéroïdes, phénols, amines hydroxylamines
Acétylation	<i>N</i> -acétyltransférases	Arylamines, hydrazines
Conjugaison avec des acides aminés	<i>N</i> -acyltransférases	Acides carboxyliques aromatiques et aliphatiques
Mercaptoconjugaison	Glutathion <i>S</i> -transférases	Époxydes d'HAP, arylamines
Méthylation	Méthyltransférases	Amines, catécholamines, imidazoles, thiols
Transsulfuration	Thioltransférases	Échange disulfure

UDP : uridine-diphosphate ; HAP : hydrocarbures aromatiques polycycliques

Certaines enzymes appartiennent à la même classe fonctionnelle (CYP, NAT, GST...) et catalysent le même type de réaction. Cependant ces protéines, très apparentées sur le plan structural, sont les produits d'expression de gènes distincts. On les appelle pour cela des isoformes ou isoenzymes. Ainsi, on connaît deux isoformes de NAT, NAT1 et NAT2. Lorsqu'on envisagera de distinguer plusieurs versions d'une même isoforme enzymatique issues d'un même gène polymorphe, on parlera de variants enzymatiques (par exemple les variants de l'enzyme NAT2).

Plusieurs enzymes du métabolisme des xénobiotiques participent aux processus de détoxification/activation des précancérogènes chimiques (figures 1.2 et 1.3). Par conséquent, toute variation dans l'activité de ces enzymes pourra potentiellement avoir des répercussions significatives sur le devenir des précancérogènes qui auront pu pénétrer dans l'organisme. Les polymorphismes génétiques constituent l'une des sources de ces variations d'activité.

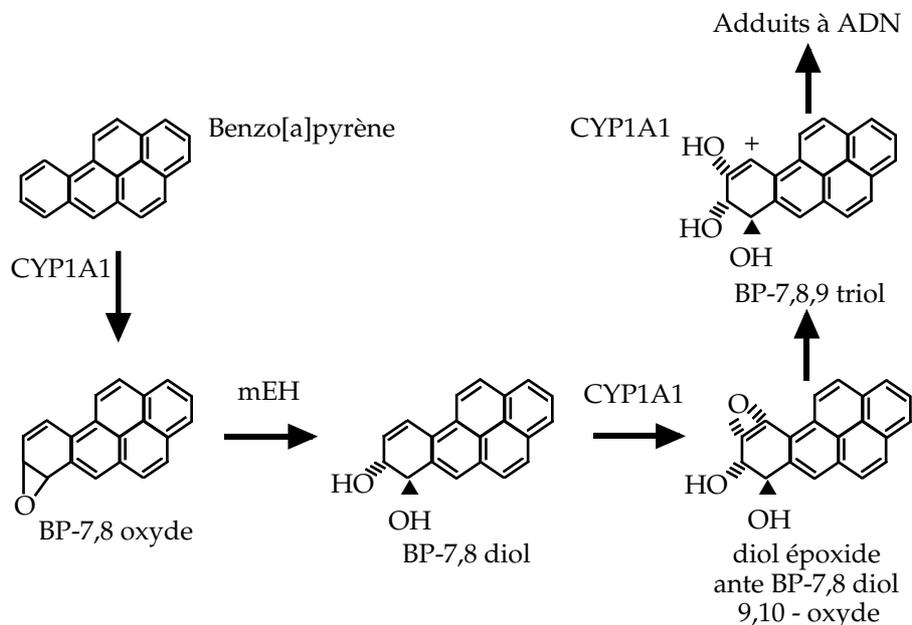


Figure 1.2 : Métabolisme simplifié du benzo[a]pyrène (BP)
 MEH : époxyde hydrolase microsomale

Polymorphismes pharmacogénétiques

Un nombre important d'enzymes des phases I et II (tableaux 1.III et 1.IV) possèdent des gènes polymorphes. L'étude de ces polymorphismes est du ressort de la pharmacogénétique (Nebert, 1997 ; Meyer et Zanger, 1997). Au sens classique, un polymorphisme pharmacogénétique correspond à l'existence d'au moins deux allèles pour un gène donné (l'un de ces allèles sera en général considéré comme l'allèle de référence), présents à une fréquence d'au moins 1 % dans une population, et associés à une différence dans la réponse à un médicament. Un exemple est celui du gène de la thiopurine méthyl transférase (TPMT) catalysant des réactions portant sur des médicaments anticancéreux et immunosuppresseurs. Cette définition s'est peu à peu élargie tant par la prise en compte de substrats non médicamenteux que par l'étude d'allèles rares (Nebert et coll., 1999). Les fréquences des différents allèles répertoriés pour chacun de ces gènes sont en effet extrêmement variables entre les populations humaines (voir plus loin les fréquences rapportées au sein de populations caucasiennes, africaines et asiatiques). Le nombre des allèles qui ont été décrits est lui aussi très variable selon les gènes : de 2 (gènes des GST de types M3 et T1) à plus de 50 (gène de CYP2D6). Ainsi, nombreux sont les variants alléliques dont la fréquence est largement inférieure à 1 % et dont la signification fonctionnelle reste inconnue.

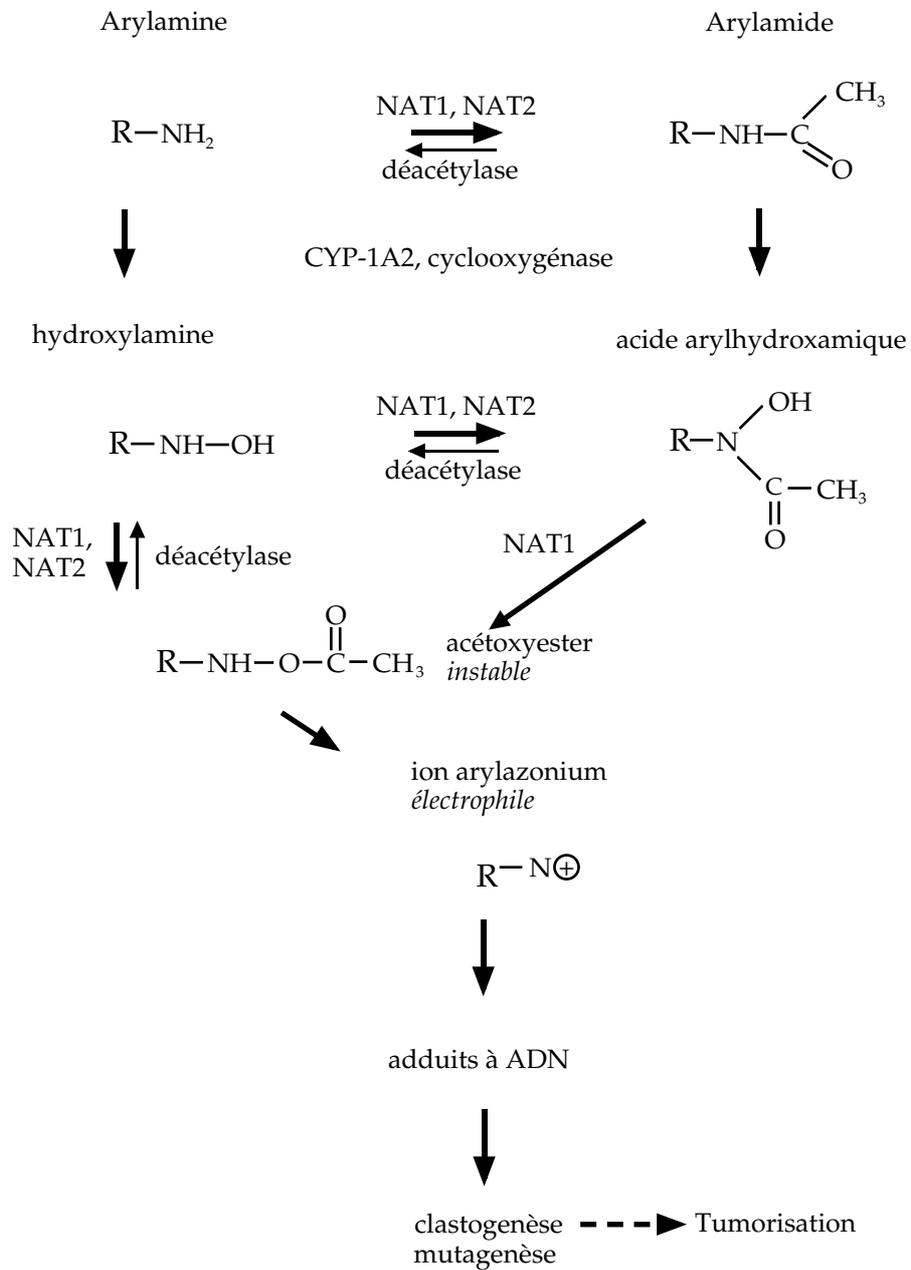


Figure 1.3 : Activation d'arylamines précancérogènes
 NAT : N-acétyl transférases, CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450

Tableau 1.III : Polymorphismes pharmacogénétiques (phase I)

Gènes	Locus	Nombre d'allèles
<i>CYP1A1</i>	15q22-24	5
<i>CYP2A6</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
<i>NQO1</i>	16q22.1	3
<i>ADH2 et 3</i>	4q22	3 et 2
<i>ALDH2</i>	12q24.2	4

CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; NQO1 : NAD(P)H-quinone oxydoréductase ; ADH : alcool déshydrogénase ; ALDH : aldéhyde déshydrogénase

Tableau 1.IV : Polymorphismes pharmacogénétiques (phase II)

Gènes	Locus	Nombre d'allèles
<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
<i>SULT1A1</i>	16p11.2-12	3
<i>UGT1A1</i>	10q24.3-ter	> 30
<i>TPMT</i>	6p22.3	12

NAT : N-acétyl transférase ; GST : glutathion S-transférase ; SULT : sulfotransférase ; TPMT : thiopurine S-méthyl transférase ; UGT : UDP-glucuronosyl transférase

La caractérisation des allèles est parfois délicate : en l'absence de données obtenues à partir d'un clonage, il convient de ne pas confondre la description d'une variation nucléotidique et celle d'un allèle. Cette variation peut en effet être située « en phase », c'est-à-dire sur le même chromosome, donc faire partie du même allèle qu'une ou plusieurs autres variations connues constituant un allèle déjà répertorié. En d'autres termes, le nombre des variations nucléotidiques recensées sur un gène peut être différent du nombre de ses allèles.

Signification fonctionnelle

Certains allèles sont associés à des altérations d'activité enzymatique facilement identifiables (cas des allèles comportant une délétion du gène, dits « nuls », ou de ceux codant des protéines tronquées), d'autres correspondent à des enzymes instables ou défectueuses vis-à-vis de tel ou tel substrat. Cependant, la plupart des activités enzymatiques correspondant aux nombreux allèles déjà répertoriés sont encore mal connues *in vitro* et souvent pas du tout *in vivo*. La notion d'allèle « lent » ou « rapide », raccourci commode pour désigner des allèles codant des enzymes défectueuses ou non par rapport au type de « référence », doit être considérée avec circonspection. Certains variants enzymatiques pourraient en effet ne présenter de baisse d'activité que par rapport à certains substrats et non par rapport à d'autres. Un variant pourrait avoir une bonne affinité pour telle catégorie de substrats et un autre variant pour telle autre catégorie.

Il faut ajouter que, au-delà des variations d'activité correspondant à des enzymes modifiées, plusieurs polymorphismes pharmacogénétiques sont associés à des variations d'inductibilité des gènes, c'est par exemple le cas des gènes de mono-oxygénases à cytochrome P450, *CYP1A1* et *CYP2E1*, ou bien du gène de la NAD(P)H : quinone oxydoréductase de type 1 (*NQO1*). Ces polymorphismes d'induction peuvent se superposer à ceux associés aux variabilités fonctionnelles d'enzymes. Cependant, la nature des agents inducteurs mis en cause n'est pas toujours connue avec précision : ainsi, certains composés alimentaires sont probablement impliqués (Pool-Zobel et coll., 1998 ; Ioannides, 1999). Le problème de la corrélation génotype/phénotype est donc loin d'être résolu.

Il doit aussi être rappelé que les réactions de biotransformation des xénobiotiques s'enchaînent rarement de façon linéaire, car deux voies ou plus prennent souvent naissance à partir d'un métabolite donné. On comprend dès lors que l'existence d'un variant enzymatique défectif pour l'une de ces voies réactionnelles pourra orienter le métabolisme d'une substance cancérogène vers une autre voie. Cette dernière, généralement mineure, prendra dès lors une grande importance et les polymorphismes qui la concernent pourront orienter le devenir des métabolites ainsi formés.

Insistons enfin sur le fait que la prise en compte du seul polymorphisme des gènes d'enzymes du métabolisme des xénobiotiques ne saurait rendre compte de l'ensemble des variations interindividuelles dans le métabolisme des substances cancérogènes. L'intensité et la durée de l'exposition aux substrats conditionnent naturellement l'expression des polymorphismes pharmacogénétiques. De plus, des molécules de type récepteur ou transporteur présentent, elles aussi, un certain degré de polymorphisme et cette caractéristique joue probablement un rôle important dans la modulation des effets de nombreuses substances chimiques (Evans et Relling, 1999).

Cancérogènes industriels et enzymes polymorphes du métabolisme des xénobiotiques

De nombreuses substances précancérogènes sont métabolisées grâce à l'activité d'enzymes polymorphes des phases I et II. Ces substances ainsi que la nature d'enzymes polymorphes capables d'exercer un effet sur la molécule considérée (substrat primaire) ou sur l'un de ses métabolites sont reprises dans le tableau 1.V. Dans de nombreux cas, plusieurs enzymes polymorphes sont impliquées dans les biotransformations subies par un xénobiotique donné. L'association entre polymorphismes pharmacogénétiques et métabolisme d'une substance cancérogène est donc complexe, de par la multiplicité des enzymes mises en cause ainsi que le nombre parfois élevé des variants enzymatiques potentiellement présents (IARC 1999 ; Wormhoudt et coll., 1999).

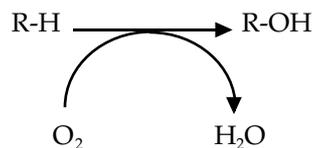
Tableau 1.V : Exemples de cancérogènes chimiques en milieu professionnel et enzymes polymorphes potentiellement impliquées dans leur métabolisme

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 : époxyde hydrolase microsomale ; GST : glutathion *S*-transférase ; NAT : *N*-acétyl transférase ; NQO1 : NAD(P)H-quinone oxydoréductase ; ADH : alcool déshydrogénase ; ALDH : aldéhyde déshydrogénase

Principaux polymorphismes associés au métabolisme des précancérogènes professionnels

Les fréquences alléliques présentées s'appuient sur des travaux dans lesquels sont citées des références plus anciennes dont certaines ont été incluses dans nos estimations. Les regroupements effectués ne doivent pas faire oublier l'hétérogénéité pouvant exister au sein des populations caucasiennes, asiatiques et africaines.

Gènes des enzymes de phase I**Gènes des mono-oxygénases à cytochrome P450****Figure 1.4 : Réaction catalysée par les mono-oxygénases à cytochrome P450**

CYP1A1 présente 4 variations nucléotidiques, associées à l'existence de 5 allèles (Cascorbi et coll., 1996). La variation T6235C, communément appelée *MspI* est située dans la région 3' non codante du gène. *MspI* est présente dans deux allèles CYP1A1*2A et CYP1A1*2B. La variation présente dans l'allèle CYP1A1*2B et qui conduit à la substitution d'une isoleucine en valine, est souvent nommée « exon 7 ». Les fréquences des allèles CYP1A1*2A, CYP1A1*2B et CYP1A1*4 sont inférieures ou proches de 5 % dans les populations caucasiennes. L'allèle CYP1A1*3 n'est quant à lui trouvé que dans des populations africaines. Deux variants (CYP1A1*2A et CYP1A1*2B), relativement fréquents dans certaines populations asiatiques, ont été associés *in vitro* à une inductibilité accrue du gène CYP1A1 ; ces résultats sont cependant discutés. Le récepteur aux hydrocarbures polycycliques aromatiques (AhR) module aussi l'expression de CYP1A1 (Whitlock, 1999 ; Nebert et coll., 2000). Le polymorphisme du gène de AhR ne serait cependant pas associé aux variations d'inductibilité de CYP1A1 (Wanner et coll., 1999). Au total, les variations d'activité et d'induction de CYP1A1 ne sont pas associées de manière claire aux polymorphismes génétiques des gènes de CYP1A1 et AhR.

Tableau 1.VI : Allèles CYP1A1 et fréquences alléliques (Wormhoudt et coll., 1999 ; Cascorbi et coll., 1996 ; Kiyohara et coll., 1998)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)		
			Caucasiens n = 880	Afro-Américains n = 118	Asiatiques n = 190
CYP1A1*1	Aucune	Aucune	89,3	61,0	67,6
CYP1A1*2A	T6235C		5,1	25,5	7,3
CYP1A1*2B	A4889G, T6235C	I462V	2,7	0	25,1
CYP1A1*3	T5639C		0	13,6	-
CYP1A1*4	C4887A	T461N	3	-	-

* la position +1 des variations nucléotidiques correspond au premier codon ATG (site d'initiation de la traduction) ; n : nombre maximal d'allèles étudiés ; CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; ont aussi été décrits les allèles CYP1A1* 1B, CYP1A1*2C et CYP1A1*5

CYP2A6 présente 3 variations nucléotidiques et deux réarrangements, associés à l'existence de 4 allèles (Fernandez-Salguero et coll., 1995 ; Chen et coll., 1999). Deux de ces allèles (CYP2A6*2, CYP2A6*3), de fréquences inférieures à 5 % dans les populations caucasiennes et africaines, coderaient des enzymes peu ou pas actives vis-à-vis de certains substrats comme la coumarine. Oscarson et coll. (1999) ont rapporté une fréquence particulièrement élevée (15 %) pour l'allèle CYP2A6*del dans une population chinoise.

Tableau 1.VII : Allèles CYP2A6 et fréquences alléliques (Chen et coll., 1999 ; Fernandez-Salguero et coll., 1995)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)		
			Caucasiens n = 724	Afro-Américains n = 40	Asiatiques n = 360
CYP2A6*1	Aucune	Aucune	96,0	97,5	85,8
CYP2A6*2	G60A, T1469A, G5859C	L160H	4	0	8,1
CYP2A6*3	Conv gén CYP2A6/CYP2A7 (exons 3, 6, 8), G5859C	Protéine hybride	0	2,5	6,1
CYP2A6del	Δ [intron5-exon9]2,6 kB	CYP2A6 déléetée	-	-	**

* la position +1 des variations nucléotidiques correspond au site d'initiation de la transcription ; n : nombre maximal d'allèles étudiés ; conv gén : conversion génique ; CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; ** voir texte.

Très polymorphe, le gène CYP2D6 présente plus de 50 variations nucléotidiques et plusieurs réarrangements, associés à l'existence d'une cinquantaine d'allèles regroupés en 21 familles (Sachse et coll., 1997 ; Marez et coll., 1997 ; Griese et coll., 1998). Les fréquences de 4 de ces familles (CYP2D6*1, CYP2D6*2, CYP2D6*4, CYP2D6*5) sont proches de 5 % dans les populations caucasiennes. L'allèle CYP2D6*17, rare chez les Caucasiens, serait particulièrement fréquent dans les populations africaines (Leathart et coll., 1998). L'allèle CYP2D6*4, assez fréquent chez les Africains et les Caucasiens, est rare chez les Asiatiques (Chida et coll., 1999a). Les activités des enzymes associées sont nulles dans le cas des allèles présentant des délétions majeures (CYP2D6*5), des variations de sites d'épissage (CYP2D6*4), des codons stop prématurés (CYP2D6*6, CYP2D6*8) ou certaines variations conduisant à des substitutions d'acides aminés (CYP2D6*12). Les activités enzymatiques peuvent aussi être diminuées (CYP2D6*2), « normales » (CYP2D6*1) ou « ultra-rapides ». Ce dernier cas correspond à des allèles associés à des duplications du gène (jusqu'à 13 copies du gène pour l'allèle CYP2D6*2X13). La fréquence du phénotype « ultra-rapide » associé à ce type de duplications est élevée dans des populations d'Éthiopie (29 %) et d'Arabie saoudite (20 %). Dans les populations caucasiennes, la fréquence des allèles dupliqués varierait de 1 % (Danois) à 7 % (Espagnols) (Bathum et coll., 1998). Le phénotype « métaboliseur lent », présent chez 5 % à 10 % de la population caucasienne contre à

Tableau 1. VIII : Allèles CYP2D6 et fréquences alléliques (Leathart et coll., 1998 ; Griese et coll., 1998 ; Marez et coll., 1997 ; Sachse et coll., 1997 ; Chida et coll., 1999a et b)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)		
			Caucasiens	Afro-Américains	Asiatiques
CYP2D6*1A	Aucune	Aucune	n = 2 912**	n = 492**	n = 636**
CYP2D6*1B	G3916A		35,3	51,1	93,7
CYP2D6*1C	G2571T	A237S			
CYP2D6*1D	C2938T	R296C			
CYP2D6*2	G1749C, C2938T, G4268C	R296C, S486T	33,2		
CYP2D6*2B	G119A, G1749C, C2938T, G4268C	V11M, R296C, S486T			
CYP2D6*2C	G1127T, G1749C, C2938T, G4268C	R296C, S486T			
CYP2D6*2D	G1749C, T2558C, C2938T, G4268C	R296C, S486T			
CYP2D6*2XV (N = 2, 3, 4, 5, ou 13)	G1749C, C2938T, G4268C	R296C, S486T, N gènes actifs	***	2,4	
CYP2D6*3	ΔA2637	Décalage du cadre de lecture	1,7	0,6	0
CYP2D6*3B	A1837G, ΔA2637	N166D, décalage du cadre de lecture			
CYP2D6*4A	C188T, C1062A, A1072G, C1085G, G1749C, G1934A, G4268C	P34S, L91M, H94R, défaut d'épissage	18,9	7,3	0,7
CYP2D6*4B	C188T, C1062A, A1072G, C1085G, G1934A, G4268C	P34S, L91M, H94R, défaut d'épissage			
CYP2D6*4C	C188T, G1749C, G1934A, T3975C, G4268C	P34S, défaut d'épissage			
CYP2D6*4D	C188T, C1127T, G1749C, G1934A, G4268C	P34S, défaut d'épissage			
CYP2D6*4E	C188T, G1749C, G1934A, G4268C	P34S, défaut d'épissage			
CYP2D6*4F	C188T, C1062A, A1072G, C1085G, G1749C, G1934A, C1946T, G4268C	P34S, L91M, H94R, défaut d'épissage			
CYP2D6*4G	C188T, C1062A, A1072G, C1085G, G1749C, G1934A, C3026T, G4268C	P34S, L91M, H94R, défaut d'épissage			
CYP2D6*4H	C188T, C1062A, A1072G, C1085G, G1749C, G1934A, G3965C, G4268C	P34S, L91M, H94R, défaut d'épissage			
CYP2D6*4I	C188T, C1062A, A1072G, C1085G, G1749C, G1934A	P34S, L91M, H94R, défaut d'épissage			
CYP2D6*5	CYP2D6 entièrement déléte	Aucune protéine	4,5	6,9	4,3
CYP2D6*6A	ΔT1795	Décalage du cadre (stop prématuré)	1,1	0	-
CYP2D6*6B	ΔT1795, G2064A	Décalage du cadre (stop prématuré)			

Tableau 1.VIII (suite) : Allèles CYP2D6 et fréquences alléliques (Leathart et coll., 1998 ; Griese et coll., 1998 ; Marez et coll., 1997 ; Sachse et coll., 1997 ; Chida et coll., 1999a et b)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)	
			Caucasiens n = 2 912**	Asiatiques n = 636**
CYP2D6*6C	ΔT1795, G2064A, G4268C	Décalage du cadre (stop prématuré)		
CYP2D6*6D	ΔT1795, G3376A	Décalage du cadre (stop prématuré)		
CYP2D6*7	A3023C	H324P	<0,1	-
CYP2D6*8	G1749C, G1846T, C2938T, G4268C	G169 stop	<0,1	-
CYP2D6*9	ΔA2701-A2703 ou ΔG2702-A2704, ou ΔG2702-A2704	ΔK281	2,2	0,7
CYP2D6*10A	C188T, G1749C, G4268C	P34S, S486T	1,6	5
CYP2D6*10B	C188T, C1127T, G1749C, G4268C	P34S, S486T		
CYP2D6*10C	C188T, C1127T, G1749C, G4268C et conversion en CYP2D7P dans l'exon 9	P34S, S486T		
CYP2D6*10D	C188T, C1127T, G1749C, G2031A, G4268C	P34S, R201H, S486T		
CYP2D6*11	G971C, G1749C, C2938T, G4268C	Défaut d'épissage	<0,1	-
CYP2D6*12	G212A, G1749C, C2938T, G4268C	G42R, R296C, S486T	<0,1	-
CYP2D6*13	Hybride CYP2D7/CYP2D6 (exon 1 CYP2D7 ; exon 2 à 9 CYP2D6)	Décalage du cadre de lecture	0	-
CYP2D6*14	C188T, G1846A, C2938T, G4268C	P34S, G169R, R296C, S486T	0	-
CYP2D6*15	Ins T226	Décalage du cadre (stop prématuré)	<0,1	-
CYP2D6*16	Hybride CYP2D7/CYP2D6 (exons 1 à 7 CYP2D7 ; exons 8 à 9 CYP2D6)	Décalage du cadre de lecture	<0,1	-
CYP2D6*17	C1111T, G1726C, C2938T, G4268C	T1071, R296C, S486T	<0,1	26
CYP2D6*18	Ins[TCACCCGGT]4213 (séquence répétitive)	Ins[V468, P469, T470]	-	0,5
CYP2D6*19	G1749C, [AAC]Δ2627-2630, C2938T, G4268C	Décalage du cadre de lecture	<0,1	-
CYP2D6*20	G1749C, insG2061, C2066T, T2067C, C2938T, G4268C	Décalage du cadre (stop prématuré)	-	-
CYP2D6*21	G1749C, insC2661, C2938T, G4268C	Décalage du cadre (stop prématuré)	-	0,8

* la position +1 des variations nucléotidiques correspond au site d'initiation de la transcription ; n : nombre maximal d'allèles étudiés ; CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; ** effectifs inférieurs à ce chiffre pour plusieurs allèles ; *** voir texte

peine 1 % chez les Asiatiques, se caractérise par la présence de deux allèles de type « lent » (associés à des activités enzymatiques nulles ou diminuées).

CYP2E1 présente une dizaine de variations nucléotidiques associées à l'existence d'une dizaine d'allèles (Stephens et coll., 1994 ; Fairbrother et coll., 1998). Les fréquences de ces allèles apparaissent très faibles à l'exception de celles de l'allèle de référence *CYP2E1*1* et de trois variants (*CYP2E1*5B*, *CYP2E1*6*, *CYP2E1*7B*). L'activité enzymatique associée à l'allèle *CYP2E1*2* semble diminuée tandis que celle associée aux allèles *CYP2E1*5A* et *CYP2E1*5B* serait accrue du fait d'une expression plus forte du gène (d'origine transcriptionnelle). L'éthanol constitue un inducteur transcriptionnel de l'activité de *CYP2E1*. Des données obtenues *in vivo* montrent que l'activité du variant enzymatique associé à l'allèle *CYP2E1*5B* pourrait être accrue en présence de l'acétaminophène et de l'éthanol (Wormhoudt et coll., 1999). Globalement les variations d'activité de *CYP2E1* trouvent donc leur origine dans des mécanismes multiples.

Tableau 1.IX : Allèles *CYP2E1* et fréquences alléliques (Fairbrother et coll., 1998 ; Stephens et coll., 1994 ; Wormhoudt et coll., 1999)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)		
			Caucasiens n = 1 328**	Afro-Américains n = 898**	Asiatiques n = 842**
<i>CYP2E1*1</i>	Aucune	Aucune	83,0	85,0	47,0
<i>CYP2E1*2</i>	G1168A	R76H			
<i>CYP2E1*3</i>	G10059A	V389I			
<i>CYP2E1*4</i>	T-297A, G4804A	V179I			
<i>CYP2E1*5A</i>	G-1259C, C-1019T, T7668A				
<i>CYP2E1*5B</i>	G-1259C, C-1019T,		2,8	4,0	23,0
<i>CYP2E1*6</i>	T7668A		8,8	10,2	25,0
<i>CYP2E1*7A</i>	T-297A				
<i>CYP2E1*7B</i>	T-297A, G-35T		5,0		
<i>CYP2E1*7C</i>	G-316A, T-297A				

* la position +1 des variations nucléotidiques correspond au premier codon ATG (site d'initiation de la traduction) ; n : nombre maximal d'allèles étudiés ; CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; ** effectifs inférieurs à ce chiffre pour certains allèles

Gène de la NAD(P)H : quinone oxydoréductase de type 1

NQO1 présente deux variations nucléotidiques associées à l'existence de trois allèles (Rosvold et coll., 1995 ; Bartsch et coll., 1998 ; Gaedick et coll., 1998) appelés *NQO1*1*, *NQO1*2* et *NQO1*3*. L'allèle *NQO1*2* correspond à un variant enzymatique à l'activité négligeable (Siegel et coll., 1999). Le variant

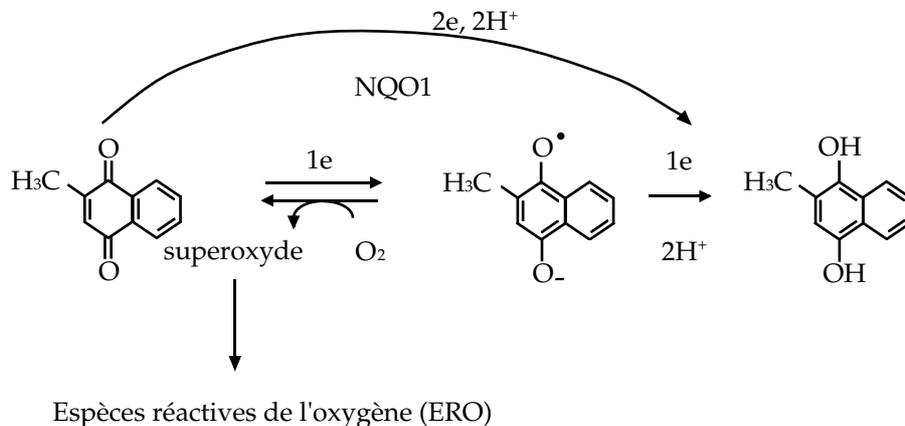


Figure 1.5 : Réaction catalysée par la NAD(P)H oxydoréductase 1 (*NQO1*)

Tableau 1.X : Allèles *NQO1* et fréquences alléliques (Rosvold et coll., 1995 ; Bartsch et coll., 1998 ; Gaedick et coll., 1998)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)	
			Caucasiens n = 1 620**	Asiatiques n = 172
<i>NQO1</i> *1	Aucune	Aucune	79,0	47,1
<i>NQO1</i> *2	C3203T	P187S	16,0	48,8
<i>NQO1</i> *3	C2120T	R139W	5,0	4,1

* la position + 1 des variations nucléotidiques correspond au premier codon ATG (site d'initiation de la traduction) ; n : nombre maximal d'allèles étudiés ; NQO : NAD(P)H-quinone oxydoréductase ; ** effectifs inférieurs à ce chiffre pour l'allèle *NQO1**3

associé à *NQO1**3, plus récemment identifié, posséderait une activité réduite (Gaedick et coll., 1998).

Gène de l'époxyde hydrolase microsomale

Deux variations nucléotidiques du gène *mEH* associées à l'existence de trois allèles ont été décrites dans des populations caucasiennes (Hassett et coll., 1994). Les différences de propriétés fonctionnelles de ces variants ne permettent toutefois pas de rendre compte à elles seules de la variabilité d'expression de l'enzyme *in vivo* (Hassett et coll., 1997).

Gènes des enzymes de phase II

Gènes des arylamine N-acétyltransférases (NAT)

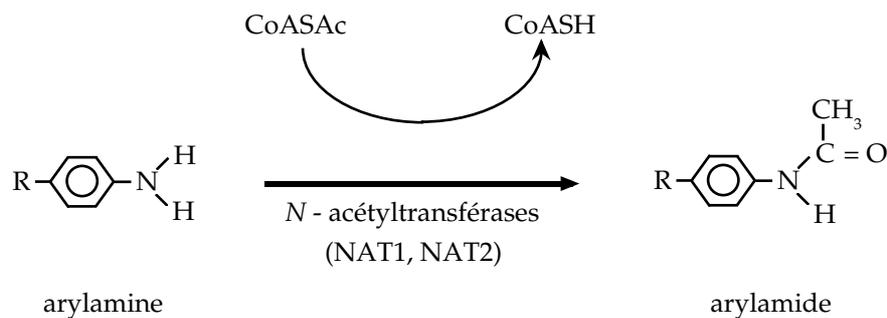


Figure 1.6 : Réaction catalysée par les arylamine N-acétyltransférases (NAT)

Longtemps considéré comme monomorphe, le gène *NAT1* présente en réalité une vingtaine de variations nucléotidiques, 2 insertions et une demi-douzaine de délétions associées à l'existence de 24 allèles (Vatsis et coll., 1995). À l'exception des allèles *NAT1*3*, *NAT1*4*, *NAT1*10*, *NAT1*11*, leurs fréquences sont inférieures à 1 %. Les données fonctionnelles obtenues *in vitro* et *in vivo* indiquent que certains allèles sont associés à des enzymes à activité diminuée par rapport au type de référence (cas des enzymes associées aux allèles *NAT1*11*, *NAT1*14A*, *NAT1*14B*, *NAT1*22* comparées à l'enzyme de type *NAT1*4*), et que d'autres allèles sont associés à des activités nulles (*NAT1*15*, *NAT1*17*, *NAT1*19*) ou augmentées (*NAT1*21*, *NAT1*24*, *NAT1*25*) pour les substrats testés (acide *para*-amino benzoïque en particulier). La caractérisation des phénotypes associés aux différents génotypes *NAT1* n'est pas achevée.

Le gène *NAT2*, dont l'expression est responsable du polymorphisme « classique » d'acétylation, présente une douzaine de variations nucléotidiques associées à l'existence de 26 allèles (Vatsis et coll., 1995 ; Deloménie et coll., 1998). L'allèle associé à l'enzyme de référence est *NAT2*4*, et deux autres allèles (*NAT2*5B*, *NAT2*6A*) associés à des enzymes à activité diminuée ont des fréquences supérieures à 25 % dans les populations caucasiennes. Les allèles *NAT2*7B* et *NAT2*14A*, eux aussi associés à des activités réduites, sont significativement plus fréquents au sein des populations asiatiques pour le premier et d'Afrique noire pour le second. Les baisses d'activité des variants enzymatiques de *NAT2* sont corrélées à des propriétés catalytiques altérées mais aussi à des stabilités diminuées (variant *NAT2*6A*). La présence chez un même individu de deux allèles associés à une baisse d'activité enzymatique caractérise un génotype correspondant à un phénotype d'acétylation « lent ». Il existe, au sein des populations caucasiennes, environ 50 % d'« acétyleurs lents ».

Tableau 1.XI : Allèles NAT1 et fréquences alléliques (Lin et coll., 1998 ; Taylor et coll., communication personnelle)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)		
			Caucasiens	Afro-Américains	Asiatiques
			n = 952**	n = 1 298**	n = 174**
NAT1*3	C1095A	Aucune	2,9	17,5	4,2
NAT1*4	Aucune	Aucune	70,0	42,0	53,0
NAT1*5	G350-351C, G497-499C, A884G, ΔA976, ΔT1105	R117T, R166T, E167Q	0	0	
NAT1*10	T1088A, C1095A	Aucune	20,2	38,7	42,0
NAT1*11	C-344T, A-40T, G445A, G459A, T640G, Δ9 (1065-1090), C1095A	V149I, S214A	3,3	1,2	0
NAT1*14A	G560A, T1088A, C1095A	R187Q	1,1	0	0
NAT1*14B	G560A	R187Q			
NAT1*15	C559T	R187Stop	0,1	0	0,7
NAT1*16	[AAA] après 1091, C1095A	Aucune			
NAT1*17	C190T	R64W	0,6	0	0
NAT1*18A	Δ3 (1064-1087), T1088A, C1095A	Aucune			
NAT1*18B	Δ3 1064-1091	Aucune			
NAT1*19	C97T	R33Stop	0		0
NAT1*20	T402C	Aucune	0,2		0
NAT1*21	A613G	M205V	0		0
NAT1*22	A752T	D251V	0,6		0
NAT1*23	T777C	Aucune	0		0
NAT1*24	G781A	E261K	0		
NAT1*25	A787G	1263V	0		0
NAT1*26A	[TAA] ins 1066-1091, C1095A	Aucune			
NAT1*26B	[TAA] ins 1066-1091	Aucune			
NAT1*27	T21G, T777C	Aucune			
NAT1*28	[TAATAA]Δ1085-1090	Aucune			
NAT1*29	Δ1025, T1088A, C1095A	Aucune			

* la position + 1 des variations nucléotidiques correspond au premier codon ATG (site d'initiation de la traduction) ; n : nombre maximal d'allèles étudiés ; NAT : N-acétyltransférase ; ** effectifs inférieurs à ce chiffre pour plusieurs allèles

Tableau 1.XII : Allèles NAT2 et fréquences alléliques (Martinez et coll., 1995 ; Cascorbi et coll., 1995 ; Brockmöller et coll., 1996 ; Agundez et coll., 1996 ; Meisel et coll., 1997 ; Schnakenberg et coll., 1998 ; Gil et coll., 1998 ; Lemos et coll., 1998 ; Rocha et coll., 1999)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)		
			Caucasiens	Afro-Américains	Asiatiques
			n = 5 248**	n = 204**	n = 1 376**
NAT2*4	Aucune	Aucune	19,0	26,0	57,0
NAT2*5A	T341C, C481T	I114T	3,7		
NAT2*5B	T314C, C481T, A803G	I114T, K268R	38,4	35,3	3,6
NAT2*5C	T314C, A803G	I114T, K268R	3,1		
NAT2*5D	T341C	I114T	0,3		
NAT2*5E	T341C, G590A	I114T, R197Q	0		
NAT2*5F	T341C, C481T, C759T, A803G	I114T, K268R			
NAT2*6A	C282T, G590A	R197Q	26,9	29,4	26,8
NAT2*6B	G590A	R197Q	1,3		
NAT2*6C	C282T, G590A, A803G	R197Q, K268R	0,3		
NAT2*6D	T111C, C282T, G590A	R197Q			
NAT2*7A	G857A	G286E	0		
NAT2*7B	C282T, G857A	G286E	1,5	2,4	11,6
NAT2*12A	A803G	K268R	1,1		
NAT2*12B	C282T, A803G	K268R	0,1		
NAT2*12C	C481T, A803G	K268R	1,0		
NAT2*13	C282T	Aucune	1,5		
NAT2*14A	G191A	R64Q	0,4	6,8	0,1
NAT2*14B	G191A, C282T	R64Q	0,1		
NAT2*14C	G191A, T341C, C481T, A803G	R64Q, I114T, K268R	0,8		
NAT2*14D	G191A, C282T, G590A	R64Q, R197Q	0,1		
NAT2*14E	G191A, A803G	R64Q, K268R	0		
NAT2*14F	G191A, T341C, A803G	R64Q, I114T, K268R	0,1		
NAT2*14G	G191A, C282T, A803G	R64Q, K268R			
NAT2*17	A434C	Q145P			
NAT2*18	A845C	K282T			

* la position + 1 des variations nucléotidiques correspond au premier codon ATG (site d'initiation de la traduction) ; n : nombre maximal d'allèles étudiés ; NAT : N-acétyltransférase ; ** effectifs inférieurs à ce chiffre pour plusieurs allèles

Gènes des glutathion S-transférases (GST)

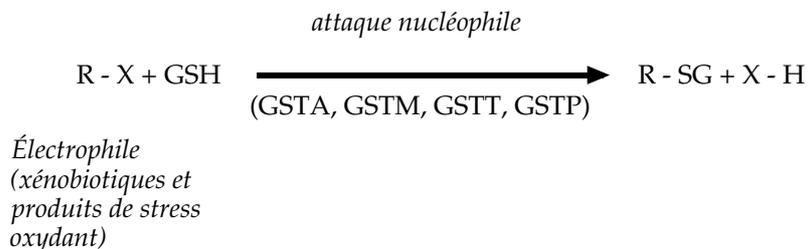


Figure 1.7 : Conjugaisons catalysées par les glutathion S-transférases

GSTM1 : une variation nucléotidique et une délétion du gène sont associées à l'existence de 3 allèles (Elexpuru-Camiruaga et coll., 1995 ; Brockmöller et coll., 1996). Le génotype correspondant à la présence de deux allèles « nuls » (*GSTM1*0*) est trouvé à une fréquence d'environ 50 % dans les populations caucasiennes et asiatiques.

Tableau 1.XIII : Allèles *GSTM1* et fréquences alléliques (Longuemaux et coll., 1999 ; Wormhoudt et coll., 1999)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)		
			Caucasiens	Afro-Américains	Asiatiques
n = 1 162					
<i>GSTM1</i> *A (wt)	Aucune	Aucune	« *A/*A ; *A/*O » : 28,9 « *B/*B ; *B/*O » : 13,9 « *A/*B » : 3,5	73,0	51,4
<i>GSTM1</i> *B	G2619C	K172N			
<i>GSTM1</i> *O	<i>GSTM1</i> partiellement délété	Aucune protéine			

* la position + 1 des variations nucléotidiques correspond au premier codon ATG (site d'initiation de la traduction) ; n : nombre maximum d'individus étudiés ; GST : glutathion S-transférase

Il existe un allèle « nul » de *GSTT1* (*GSTT1*0*) et le génotype correspondant à la présence de 2 allèles *GSTT1*0* est trouvé à une fréquence d'environ 20 % dans les populations caucasiennes (Elexpuru-Camiruaga et coll., 1995 ; Brockmöller et coll., 1996).

Il existe 2 variations nucléotidiques de *GSTP1* associées à la présence de 4 allèles dont 2 (*GSTP1**A, *GSTP1**B) sont majoritaires (Harries et coll., 1997 ; Harris et coll., 1998 ; Park et coll., 1999 ; Wadelius et coll., 1999). La caractérisation des activités enzymatiques *in vitro* et *in vivo* vis-à-vis du

Tableau 1.XIV : Allèles *GSTT1* et fréquences alléliques (Longuemaux et coll., 1999 ; Wormhoudt et coll., 1999)

Allèles	Variations nucléotidiques	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)		
			Caucasiens	Afro-Américains	Asiatiques
n = 1 734					
<i>GSTT1*(wt)</i>	Aucune	Aucune	« *wt/*wt » et « *wt/*O » : 80,6	78,2	38,8
<i>GSTT1*O</i>	<i>GSTT1</i> délété	Aucune protéine	« *O/*O » : 19,4	21,8	61,2

n : nombre maximum d'individus étudiés ; GST : glutathion S-transférase

Tableau 1.XV : Allèles *GSTP1* et fréquences alléliques (Harries et coll., 1997 ; Harris et coll., 1998 ; Park et coll., 1999 ; Wadelius et coll., 1999)

Allèles	Variations nucléotidiques*	Conséquences attendues	Fréquences alléliques (%)		
			Caucasiens	Afro-Américains	Asiatiques
			n = 1 330**	n = 166	n = 98
<i>GSTP1*A</i>	Aucune	Aucune	66,0	54,0	80,6
<i>GSTP1*B</i>	A313G	I105V	26,0	44,0	18,4
<i>GSTP1*C</i>	A313G, C341T	I105V, A114V	7,8	1,0	1,0
<i>GSTP1*D</i>	C341T	A114V	0,1	1,0	0

n : nombre maximum d'individus étudiés ; GST : glutathion S-transférase ; * position sur l'ADNc ; ** effectifs inférieurs à ce chiffre pour les allèles *GSTP1*C* et *GSTP1*D*

1-chloro-2,4-dinitrobenzène a montré une diminution d'activité associée aux allèles *GSTP1*B* et *GSTP1*C*.

Gènes de phénol sulfotransférases (PST)

Deux variations nucléotidiques sur *SULT1A1* sont associées à l'existence de 3 allèles dont 2 (*SULT1A1*1* et *SULT1A1*2*) sont majoritaires (Raftogianis et coll., 1997 ; Coughtrie et coll., 1999). Le variant enzymatique correspondant à l'allèle *SULT1A1*2* présente une activité diminuée *in vitro*. Sa fréquence serait de l'ordre de 32 % dans les populations caucasiennes et 27 % dans les populations africaines. Un autre gène, *SULT1A2*, codant une autre phénol sulfotransférase, est lui aussi polymorphe. Les allèles de *SULT1A2* sont en déséquilibre de liaison avec ceux de *SULT1A1* (Raftogianis et coll., 1999).

En conclusion, les données de la littérature permettent d'appréhender le haut degré de variabilité des enzymes assurant les transformations métaboliques que subissent de nombreuses substances cancérogènes. Dans plusieurs cas, les

études pharmacogénétiques ont permis de démontrer que le polymorphisme génétique constituait la base moléculaire de cette variabilité d'expression. D'autres enzymes, potentiellement impliquées dans le métabolisme de précancérogènes chimiques comme la mono-oxygénase à cytochrome P450 CYP1A2, présentent elles aussi une hétérogénéité phénotypique sans que toutefois les mécanismes en aient été clairement établis (Evans et Relling, 1999). Concernant la fréquence des différents variants enzymatiques, nulle extrapolation à l'ensemble des groupes ethniques ne peut être envisagée sans que des données précises aient été obtenues au sein des populations considérées. Enfin, au-delà de la description des propriétés fonctionnelles de tous ces variants enzymatiques, il convient de ne pas oublier que la plupart des substances cancérogènes subissent des biotransformations multiples parfois catalysées par plusieurs enzymes polymorphes. La complexité du système tient alors à la nécessité d'envisager l'ensemble de ces biotransformations et leurs effets synergiques potentiels sans négliger l'importance des processus d'induction et de répression qui pourront moduler l'efficacité de ces voies métaboliques.

BIBLIOGRAPHIE

AGUNDEZ JA, OLIVERA M, MARTINEZ C, LADERO JM, BENITEZ J. Identification and prevalence study of 17 allelic variants of the human NAT2 gene in a white population. *Pharmacogenetics* 1996, **6** : 423-428

BARTSCH H, MALAVEILLE C, LOWENFELS AB, MAISONNEUVE P, HAUTEFEUILLE A et coll. Genetic polymorphism of *N*-acetyltransferase, glutathione *S*-transferase M1 and NAD(P)H : quinone oxidoreductase in relation to malignant and benign pancreatic disease risk. *Eur J Cancer Prev* 1998, **7** : 215-223

BATHUM L, JOHANSSON I, INGELMAN-SUNDBERG M, HORDER M, BROSEN K. Ultrarapid metabolism of sparteine : frequency of alleles with duplicated *CYP2D6* genes in a danish population as determined by restriction fragment length polymorphism and long polymerase chain reaction. *Pharmacogenetics* 1998, **8** : 119-123

BROCKMÖLLER J, CASCORBI I, KERB R, ROOTS I. Combined analysis of inherited polymorphisms in arylamine *N*-acetyltransferase 2, glutathione *S*-transferases M1 and T1, microsomal epoxide hydrolase, and cytochrome P450 enzymes as modulators of bladder cancer risk. *Cancer Res* 1996, **56** : 3915-3925

CASCORBI I, BROCKMÖLLER J, ROOTS I. A C4887A polymorphism in exon 7 of human *CYP1A1* : population frequency, mutation linkages, and impact on lung cancer susceptibility. *Cancer Res* 1996, **56** : 4965-4969

CASCORBI I, DRAKOULIS N, BROCKMÖLLER J, MAURER A, SPERLING K, ROOTS I. Arylamine *N*-acetyltransferase (NAT2) mutations and their allelic linkage in unrelated caucasian individuals : correlation with phenotypic activity. *Am J Hum Genet* 1995, **57** : 581-592

CHEN GF, TANG YM, GREEN B, LIN DX, GUENGERICH FP et coll. Low frequency of *CYP2A6* gene polymorphism as revealed by a one-step polymerase chain reaction method. *Pharmacogenetics* 1999, **9** : 327-332

CHIDA M, YOKOI T, KOSAKA Y, CHIBA K, NAKAMURA H et coll. Genetic polymorphism of CYP2D6 in the japanese population. *Pharmacogenetics* 1999a, **9** : 601-605

CHIDA M, YOKOI T, NEMOTO N, INABA M, KINOSHITA M, KAMATAKI T. A new variant CYP2D6 allele (CYP2D6*21) with a single base insertion in exon 5 in a japanese population associated with a poor metabolizer phenotype. *Pharmacogenetics* 1999b, **9** : 287-293

COUGHTRIE MWH, GILISSEN RAHJ, SHEK B, STRANGE RC, FRYER AA et coll. Phenol sulphotransferase *SULT1A1* polymorphism : molecular diagnosis and allele frequencies in caucasian and african populations. *Biochem J* 1999, **337** : 45-49

DELOMENIE C, GRANT DM, KRISHNAMOORTHY R, DUPRET JM. Les arylamines *N*-acétyltransférases : du polymorphisme génétique à la susceptibilité aux xéno-biotiques. *Méd Sci* 1998, **14** : 27-36

ELEXPURU-CAMIRUAGA J, BUXTON N, KANDULA V, DIAS PS, CAMPBELL D et coll. Susceptibility to astrocytoma and meningioma : influence of allelism at glutathione *S*-transferase (*GSTT1* and *GSTM1*) and cytochrome P450 (*CYP2D6*) loci. *Cancer Res* 1995, **55** : 4237-4239

EVANS WE, RELLING MV. Pharmacogenomics : translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999, **286** : 487-491

FAIRBROTHER FS, GROVE J, DE WAZIERS I, STEIMEL DT, DAY CP et coll. Detection and characterization of novel polymorphisms in the *CYP2E1* gene. *Pharmacogenetics* 1998, **8** : 543-552

FERNANDEZ-SALGUERO P, HOFFMAN SMG, CHOLERTON S, MOHRENWEISER H, RAUNIO H et coll. A genetic polymorphism in coumarin 7-hydroxylation : sequence of the human *CYP2A* genes and identification of variant *CYP2A6* alleles. *Am J Hum Genet* 1995, **57** : 651-660

GAEDICK A, TYNDALE RF, JURIMA-ROMET M, SELLERS EM, GRANT DM, LEEDER JS. NAD-(P)H :quinone oxidoreductase : polymorphismes and allele frequencies in caucasians, chinese and canadian native indian and inuit populations. *Pharmacogenetics* 1998, **8** : 305-313

GIL JP, LECHNER MC. Increased frequency of wild-type arylamine-*N*-acetyltransferase allele NAT2*4 homozygotes in Portuguese patients with colorectal cancer. *Carcinogenesis* 1998, **19** : 37-41

GONZALEZ FJ. The role of carcinogen-metabolizing enzyme polymorphisms in cancer susceptibility. *Reprod Toxicol* 1997, **11** : 397-412

GRIESE EU, ZANGER UM, BRUDERMANN S, GAEDIGK A, MIKUS G et coll. Assessment of the predictive power of genotypes for the *in vivo* catalytic function of CYP2D6 in a german population. *Pharmacogenetics* 1998, **8** : 15-26

HARRIES LW, STUBBINS MJ, FORMAN D, HOWARD GCW, WOLF CR. Identification of genetic polymorphisms at the glutathione *S*-transferase *Pi* locus and association with susceptibility to bladder, testicular and prostate cancer. *Carcinogenesis* 1997, **18** : 641-644

HARRIS MJ, COGGAN M, LANGTON L, WILSON SR, BOARD PG. Polymorphism of the *Pi* class glutathione *S*-transferase in normal populations and cancer patients. *Pharmacogenetics* 1998, **8** : 27-31

HASSETT C, AICHER L, SIDHU J, OMIECINSKI CJ. Human microsomal epoxide hydrolase : genetic polymorphism and functional expression *in vitro* of amino acid variants. *Hum Mol Genet* 1994, **3** : 421-428

HASSETT C, LIN J, CARTY CL, LAURENZANA EM, OMIECINSKI CJ. Human hepatic microsomal hydrolase : comparative analysis of polymorphic expression. *Arch Biochem Biophys* 1997, **337** : 275-283

IARC. Metabolic polymorphisms and susceptibility to cancer. 1999, *IARC Sci Pub* **148**. International Agency for Research on Cancer. Lyon, France

IOANNIDES C. Effect of diet and nutrition on the expression of cytochrome P450. *Xenobiotica* 1999, **29** : 109-154

KIYOHARA C, NAKANISHI Y, INUTSUKA S, TAKAYAMA K, HARA N et coll. The relationship between CYP1A1 aryl hydrocarbon hydroxylase activity and lung cancer in a japanese population. *Pharmacogenetics* 1998, **8** : 315-323

LEATHART JBS, LONDON SJ, STEWART A, ADAMS JD, IDLE JR, DALY AK. CYP2D6 phenotype-genotype relationships in African-Americans and Caucasians in Los Angeles. *Pharmacogenetics* 1998, **8** : 529-541

LEMOS MC, REGATEIRO FJ. *N*-acetyltransferase genotypes in the portuguese population. *Pharmacogenetics* 1998, **8** : 561-564

LIN HJ, PROBST-HENSCH NM, HUGHES NC, SAKAMOTO GT, LOUIE AD et coll. Variants of *N*-acetyltransferase NAT1 and a case-control study of colorectal adenomas. *Pharmacogenetics* 1998, **8** : 269-281.

LONGUEMAUX S, DELOMENIE C, GALLOU C, MEJEAN A, VINCENT-VIRY M et coll. Candidate genetic modifiers of individual susceptibility to renal cell carcinoma : a study of polymorphic human xenobiotic-metabolizing enzymes. *Cancer Res* 1999, **59** : 2903-2908

MAREZ D, LEGRAND M, SABBAGH N, LO GUIDICE JM, SPIRE C et coll. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a european population : characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics* 1997, **7** : 193-202

MARTINEZ C, AGUNDEZ JA, OLIVERA M, MARTIN R, LADERO JM, BENITEZ J. Lung cancer and mutations at the polymorphic NAT2 gene locus. *Pharmacogenetics* 1995, **5** : 207-214

MEISEL P, SCHROEDER C, WULFF K, SIEGMUND W. Relationship between human genotype and phenotype of *N*-acetyltransferase (NAT2) as estimated by discriminant analysis and multiple linear regression : 1. Genotype and *N*-acetylation *in vivo*. *Pharmacogenetics* 1997, **7** : 241-246

MEYER UA, ZANGER U. Molecular mechanisms of genetic polymorphisms of drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1997, **37** : 269-296

NEBERT DW, INGELMAN-SUNDBERG M, DALY AK. Genetic epidemiology of environmental susceptibility : human allelic polymorphisms in drug-metabolizing enzyme genes, their functional importance, and nomenclature issues. *Drug Metabol Rev* 1999, **31** : 467-487

NEBERT DW, MCKINNON RA, PUGA A. Human drug-metabolizing enzyme polymorphisms : effects on risk of toxicity and cancer. *DNA Cell Biol* 1996, **15** : 273-280

NEBERT DW, ROE AL, DIETER MZ, SOLIS WA, YANG Y, DALTON T. Role of the aromatic hydrocarbon receptor and [Ah] gene battery in the oxidative stress response, cell cycle control, and apoptosis. *Biochem Pharmacol* 2000, **59** : 65-85

NEBERT DW. Polymorphisms in drug-metabolizing enzymes : what is their clinical relevance and why do they exist ? *Am J Hum Genet* 1997, **60** : 265-271

OSCARSON M, MCLELLAN RA, GULLSTEN H, YUE QY, LANG MA et coll. Characterization and PCR-based detection of a CYP2A6 gene deletion found at a high frequency in a chinese population. *FEBS Lett* 1999, **448** : 105-110

PARK JY, SCHANTZ SP, STERN JC, KAUR T, LAZARUS P. Association between glutathione π genetic polymorphisms and oral cancer risk. *Pharmacogenetics* 1999, **9** : 497-504

POOL-ZOBEL B, BUB A, LIEGIBEL UM, TREPTOW-VANLISHAUT S, RECHKEMMER G. Mechanisms by which vegetable consumption reduces genetic damage in humans. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 1998, **7** : 891-899

RAFTOGIANIS RB, WOOD TC, OTTERNESS DM, VAN LOON JA, WEINSHILBOUM RM. Phenol sulfotransferase pharmacogenetics in humans : association of common *SULT1A1* alleles with TS PST phenotype. *Biochem Biophys Res Commun* 1997, **239** : 298-304

RAFTOGIANIS RB, WOOD TC, WEINSHILBOUM RM. Human phenol sulfotransferases *SULT1A2* and *SULT1A1* : genetic polymorphisms, allozyme properties, and human liver genotype-phenotype correlations. *Biochem Pharmacol* 1999, **58** : 605-616

ROCHA L, GARCIA C, DE MENDONCA A, GIL JP, BISHOP DT, LECHNER MC. *N*-acetyltransferase (*NAT2*) genotype and susceptibility of sporadic Alzheimer's disease. *Pharmacogenetics* 1999, **9** : 9-15

ROSVOLD EA, MCGLYNN KA, LUSTBADER ED, BUETOW KH. Identification of an *NAD(P)H* : quinone oxidoreductase polymorphism and its association with lung cancer and smoking. *Pharmacogenetics* 1995, **5** : 199-206

SACHSE C, BROCKMÖLLER J, BAUER S, ROOTS I. Cytochrome P450 2D6 variants in a caucasian population : allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet* 1997, **60** : 284-295

SCHNAKENBERG E, EHLERS C, FEYERABEND W, WERDIN R, HUBOTTER R et coll. Genotyping of the polymorphic *N*-acetyltransferase (*NAT2*) and loss of heterozygosity in bladder cancer patients. *Clin Genet* 1998, **53** : 396-402

SIEGEL D, MCGUINNESS SM, WINSKI SL, ROSS D. Genotype-phenotype relationships in studies of a polymorphism in *NAD(P)H* : quinone oxidoreductase 1. *Pharmacogenetics* 1999, **9** : 113-121

STEPHENS EA, TAYLOR JA, KAPLAN N, YANG CH, HSIEH LL, LUCIER GW, BELL DA. Ethnic variation in the *CYP2E1* gene : polymorphism analysis of 695 African-Americans, European-Americans and Taiwanese. *Pharmacogenetics* 1994, **4** : 185-192

VATSIS KP, WEBER WW, BELL DA, DUPRET JM, EVANS DA et coll. Nomenclature for *N*-acetyltransferases. *Pharmacogenetics* 1995, **5** : 1-17

WADELIUS M, AUTRUP JL, STUBBINS MJ, ANDERSSON SO, JOHANSSON JE et coll. Polymorphisms in *NAT2*, *CYP2D6*, *CYP2C19* and *GSTP1* and their association with prostate cancer. *Pharmacogenetics* 1999, **9** : 333-340

WANNER R, ZOBEL A, ABRAHAM K, KLEFFE J, HENZ BM, WITTIG B. Polymorphism at codon 554 of the human Ah receptor : different allelic frequencies in Caucasians and Japanese and no correlation with severity of TCDD induced chloracne in chemical workers. *Pharmacogenetics* 1999, **9** : 777-780

WHITLOCK JPJR. Induction of cytochrome P4501A1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999, **39** : 103-125

WORMHOUDT LW, COMMANDEUR JNM, VERMEULEN NPE. Genetic polymorphisms of human N-acetyltransferase, cytochrome P450, glutathione-S-transferase, and epoxide hydrolase enzymes : relevance to xenobiotic metabolism and toxicity. *Crit Rev Toxicol* 1999, **29** : 59-124

2

Métabolisme et mécanisme d'action des principales substances cancérogènes d'origine professionnelle

La plupart des substances présentes en milieu professionnel font l'objet d'une métabolisation lorsqu'elles arrivent dans l'organisme. Ces processus de biotransformation surviennent essentiellement au niveau du foie, mais d'autres tissus sont également susceptibles de métaboliser ces xénobiotiques, que ce soit au niveau des voies d'entrée de l'organisme (poumons, peau, tube digestif) ou au niveau des organes ou tissus de stockage (moelle osseuse dans le cas du benzène) ou des organes d'élimination.

Les processus mis en route sont généralement multiétapes et font appel à des réactions préliminaires d'oxydation pour rendre les molécules plus polaires (réaction de phase I) et à des réactions de conjugaison avec un ligand comme les sulfates, l'acide glucuronique, l'acétate ou le glutathion (réactions de phase II).

Nous donnerons quelques exemples de ces métabolismes et des enzymes qui interviennent dans la transformation de substances industrielles reconnues comme cancérogènes.

Toutefois, tous les mécanismes de cancérogenèse ne passent pas par la formation de métabolites actifs. Certaines substances, comme les métaux, ont des interactions particulières avec l'ADN et les protéines. D'autres, comme les fibres d'amiante, font intervenir d'autres mécanismes d'action comme le stress oxydatif.

Hydrocarbures aromatiques polycycliques

Les populations à risque sont celles exposées aux produits de combustion. Ainsi, les premiers cancers professionnels caractérisés sont ceux du scrotum décrits chez les ramoneurs par Percival Pott en 1775. Les études épidémiologiques ont montré que certains hydrocarbures aromatiques polycycliques

(HAP) étaient responsables de cancers respiratoires, de la vessie, de la peau, des voies aérodigestives supérieures, des systèmes lymphatique et hématopoïétique et des voies digestives. Les principales industries concernées sont les cokeries, la fabrication de l'aluminium, la fabrication d'électrodes au carbone, les raffineries de pétrole, les usines à gaz, les couvreurs de toitures. De nombreux autres travaux professionnels exposent également aux HAP, notamment l'utilisation d'huiles de coupe, l'exposition aux gaz d'échappement de véhicules, le travail dans les fonderies de métaux et l'asphaltage des routes. Parmi les expositions environnementales aux HAP les plus fréquentes, la pollution urbaine d'origine automobile ou industrielle et le tabagisme passif sont les sources les plus importantes après le tabagisme actif.

Les HAP comme le benzo[a]pyrène font l'objet de réactions d'oxydation de phase I qui peuvent conduire à des composés oxygénés mutagènes et cancérigènes selon le niveau d'attaque sur la molécule. Pour être cancérigène, la molécule d'HAP doit posséder une région baie et être dissymétrique, comme le montre la figure 2.1.

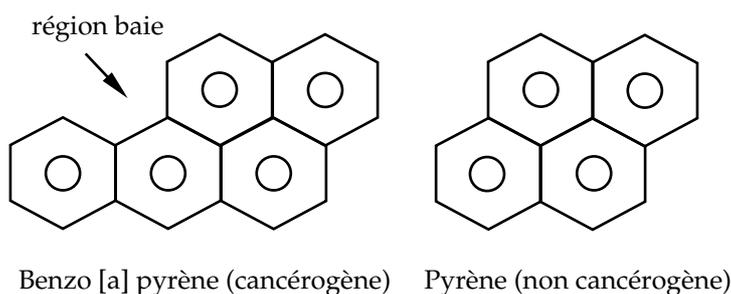


Figure 2.1 : Structure chimique du benzo[a]pyrène (cancérigène) et du pyrène (non cancérigène)

Cette configuration gouverne les modalités d'oxydation de la molécule en raison des zones de concentration en électrons.

La figure 2.2 représente les différentes voies métaboliques du benzo[a]pyrène et montre la grande complexité de l'ensemble des réactions enzymatiques. Par rapport au risque cancérigène, la formation d'adduits à l'ADN semble être le mécanisme principal.

Si l'on prend la voie qui passe par le BP 7,8 oxyde → BP 7,8-diol → anti BP 7,8-diol 9,10 oxyde qui est le cancérigène ultime, il y a d'une part les variations d'activité de CYP1A1, des époxyde hydrolases microsomales, mais aussi une possible inactivation par conjugaison avec le glutathion par la glutathion S-transférase dont l'activité est déterminante pour limiter la formation d'adduits à l'ADN. En effet, chez les individus *GSTM1* nul, la métabolisation est détournée vers la formation d'adduits à l'ADN, comme le montre la figure 2.3.

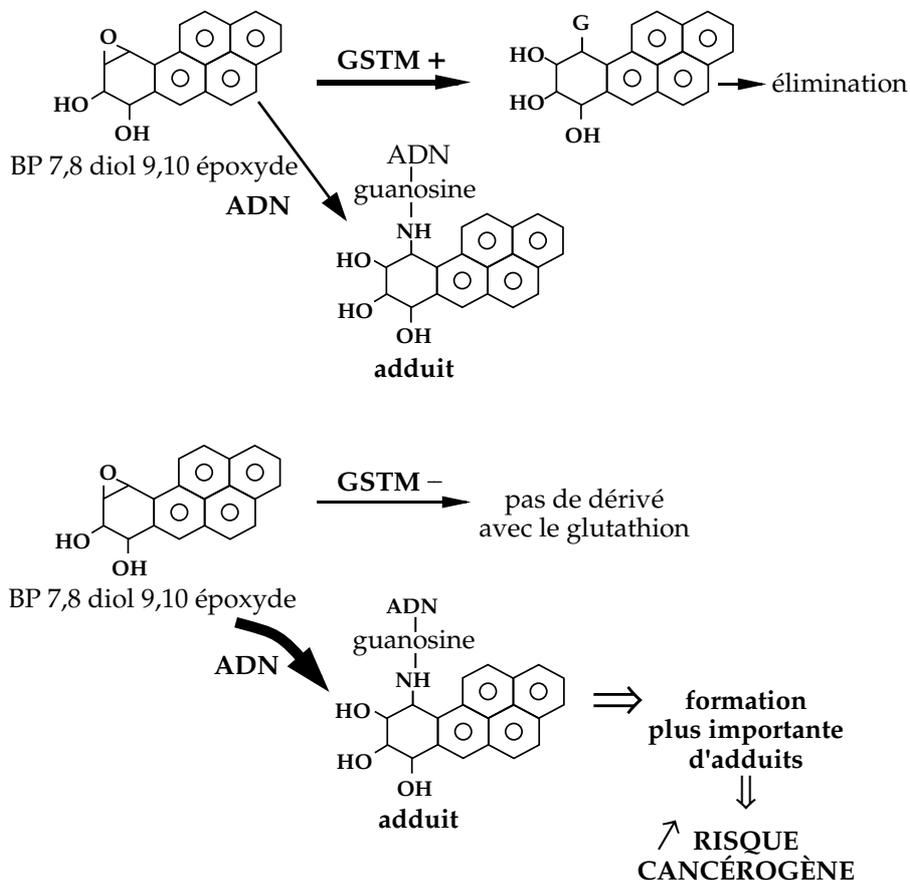


Figure 2.3 : Limitation de la formation d'adduits à l'ADN par la GSTM
 BP : benzo[a]pyrène ; GSTM : glutathion S-transférase

De plus, le métabolisme du benzo[a]pyrène peut être influencé par le métabolisme oxydatif. En effet, il a été observé expérimentalement que la peroxydation lipidique pouvait initier l'époxydation du 7,8-dihydroxy-7,8-dihydrobenzo[a]pyrène (Dix et Marnett, 1983). Une telle interaction a été observée (Byczkowski et Kulkarni, 1990) avec des générateurs de radicaux libres comme l'amiante, le dioxyde de soufre ou le vanadium réduit. Cela montre qu'il existe probablement des mécanismes de cocarcérogénèse qui interviennent en dehors des réactions enzymatiques pour la production de cancérogènes ultimes, ce qui pourrait expliquer la potentialisation de ces effets cancérogènes entre par exemple l'amiante et les HAP.

La présence des HAP dans le cytoplasme entraîne une induction spécifique de certaines des enzymes métabolisant les xénobiotiques. En effet, un récepteur cytoplasmique très spécifique des HAP, l'*Aryl hydrocarbon receptor* (AhR) est

lié à divers facteurs cytoplasmiques tels que les *Heat shock protein 90* (Hsp90) et les AhR *interacting protein* (AIP). L'association entre l'Ahr, les Hsp 90 et l'AIP confère au récepteur cytoplasmique une reconnaissance spécifique et optimale vis-à-vis de certains ligands et notamment des HAP. Dès sa pénétration dans la cellule, le benzo[a]pyrène se lie spécifiquement à l'Ahr ; cette liaison est corrélée à la fois avec la dissociation de l'Ahr des autres facteurs, les hsp90 et les AIP et avec l'accumulation nucléaire du complexe B[a]P-Ahr. Dans le noyau, l'Ahr, toujours associé au B[a]P, se lie spécifiquement à une protéine nucléaire, l'*Ah receptor nuclear translocator* (Arnt) pour constituer un hétérodimère considéré comme un facteur de transcription crucial dans l'induction de l'expression de plusieurs gènes. Ainsi, le B[a]P est capable d'induire l'expression génique du CYP 1A1 et des GST alpha (Whitlock, 1999).

Hydrocarbures aromatiques benzéniques

Le chef de file de ces hydrocarbures est le benzène, constitué uniquement d'un noyau aromatique, ce qui le distingue de ses homologues supérieurs qui possèdent une ou plusieurs chaînes latérales aliphatiques comme le toluène, l'éthylbenzène ou les xylènes par exemple. Cette différence est essentielle dans la formation de métabolites toxiques, car il est plus facile d'oxyder une chaîne latérale aliphatique qu'un noyau aromatique et les métabolites seront donc de nature très différente. Seul le benzène est considéré comme cancérigène et sera présenté ici.

Les populations exposées sont celles de l'industrie pétrolière, des raffineries au transport des produits, en passant par l'échantillonnage, la distribution et l'utilisation des produits (l'essence sans plomb contient 2 % à 3 % de benzène). Les ouvriers du caoutchouc utilisent le benzène comme solvant et sont exposés aussi bien par voie cutanée que pulmonaire. L'utilisation du benzène comme solvant a fortement diminué depuis quelques années, notamment dans les colles utilisées dans l'industrie de la chaussure et dans la fabrication des peintures.

Environ 50 % du benzène qui arrive au niveau sanguin est éliminé surtout par voie pulmonaire, et plus faiblement sans métabolisation, par voie urinaire. Le reste est soit stocké dans le tissu adipeux et la moelle osseuse, soit métabolisé au niveau hépatique et, à un degré moindre, dans la moelle osseuse.

Le CYP2E1 transforme le benzène en époxybenzène qui est spontanément réarrangé en phénol, lui-même métabolisé ultérieurement par le CYP2E1 en hydroquinone (Koop et coll., 1989). L'hydroquinone et ses métabolites hydroxylés sont convertis dans la moelle osseuse par la myéloperoxydase en benzoquinones (Eastmond et coll., 1987 ; Smith et coll., 1989), qui sont des substances hématotoxiques et génotoxiques pouvant être reconverties par les NQO1 en métabolites hydroxylés moins toxiques. Une étude (Rothman et

coll., 1997a) a montré que les individus présentant une toxicité hématologique au benzène avaient une activité CYP2E1 forte et une activité NAD(P)H : quinone oxydoréductase (NQO1) faible. La figure 2.4 reprend les données

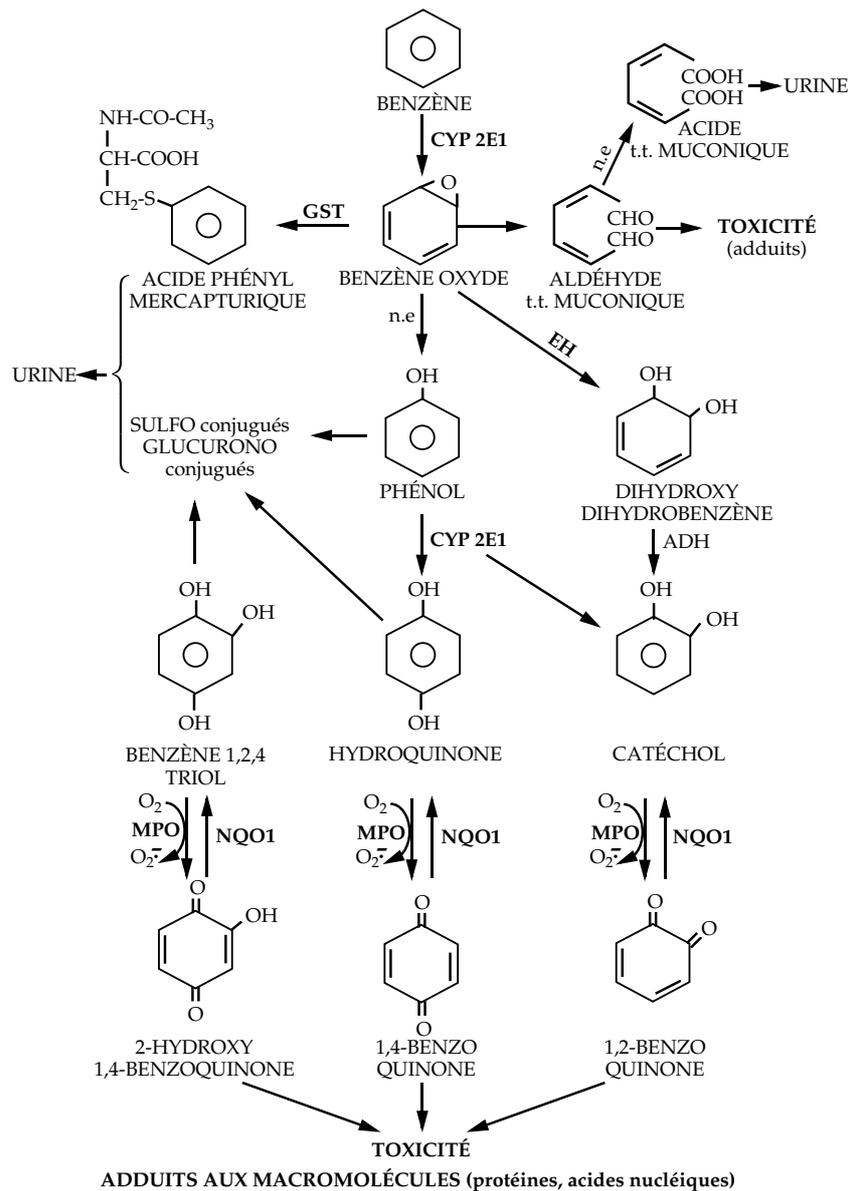


Figure 2.4 : Métabolisme du benzène par le CYP2E1, la NQO1 (NAD(P)H-quinone oxydoréductase), la GST (glutathion-S-transférase), l'ADH (alcool déshydrogénase) et l'EH (époxyhydrolase)

relatives aux diverses voies métaboliques d'inactivation et de transformation du benzène en métabolites toxiques.

Le benzène n'est pas myélotoxique par lui-même. Ce sont ses métabolites, en particulier la benzoquinone et l'acide transmuconique qui peuvent réagir avec l'ADN pour former des adduits (Snyder et Hedli, 1996). La formation de métabolites fortement toxiques est proportionnellement plus importante à doses faibles qu'à doses élevées. Il est donc dangereux de faire des extrapolations linéaires de risque de syndrome myélodysplasique, de leucémie ou d'anémie à partir des doses fortes, qui pourraient sous-estimer le risque des expositions à faibles doses (Henderson, 1996).

Amines aromatiques

C'est un chirurgien allemand, Rehn, qui en 1895, fut le premier à faire le lien entre cancers de la vessie et ouvriers travaillant dans l'industrie des colorants à base de magenta.

En dehors de l'industrie des colorants, les principales sources d'exposition aux amines aromatiques cancérigènes sont l'industrie du caoutchouc, du textile, du cuir et du papier, la production de mousses polyuréthane, de résines époxy, l'industrie chimique, la coiffure, la photographie. Enfin, il ne faut pas oublier la fumée de tabac. La connaissance du rôle cancérigène des amines aromatiques a conduit à une réduction de l'exposition et des utilisations.

Le CIRC a classé comme cancérigènes dans le groupe 1 les amines suivantes : 4-aminobiphényle, 2-naphtylamine, benzidine. Les substances suivantes : 3,3'-diméthoxybenzidine, 3,3'-diméthylbenzidine, 2,2'-dichloro-4,4'-méthylènedianiline (MOCA), 4,4'-diaminodiphénylméthane, et 4-chloroaniline, 4,4' bis-O-toluidine sont dans le groupe 2.

Le métabolisme de chacune de ces amines étant régi par les mêmes règles, seul le métabolisme de la 2-naphtylamine est schématisé dans la figure 2.5, à titre d'exemple.

Le rôle de NAT 1 et 2 et de CYP1A2, deux enzymes essentielles dans le métabolisme des amines aromatiques, a été évalué dans l'apparition de cancers de la vessie. Il faut insister sur le rôle de l'acidité des urines qui conditionne l'obtention du cancérigène ultime. Le taux d'adduits à l'ADN de cellules urothéliales est 10 fois plus élevé (et la quantité de benzidine libre plus importante) chez des ouvriers exposés à la benzidine ayant un pH urinaire inférieur à 6 que chez ceux ayant un pH supérieur à 7 (Rothman et coll., 1997b). Néanmoins, la benzidine pourrait réagir de façon différente vis-à-vis de la N-acétylation, qui conduit chez l'homme à des dérivés mono- et diacétylés dans l'urine des ouvriers exposés (Sciarini et Meigs, 1961 ; Dewan et coll., 1988). La monoacétylbenzidine est sujette à une N-hydroxylation *via* les CYP450, conduisant à des métabolites réactifs expérimentalement (Frédéric

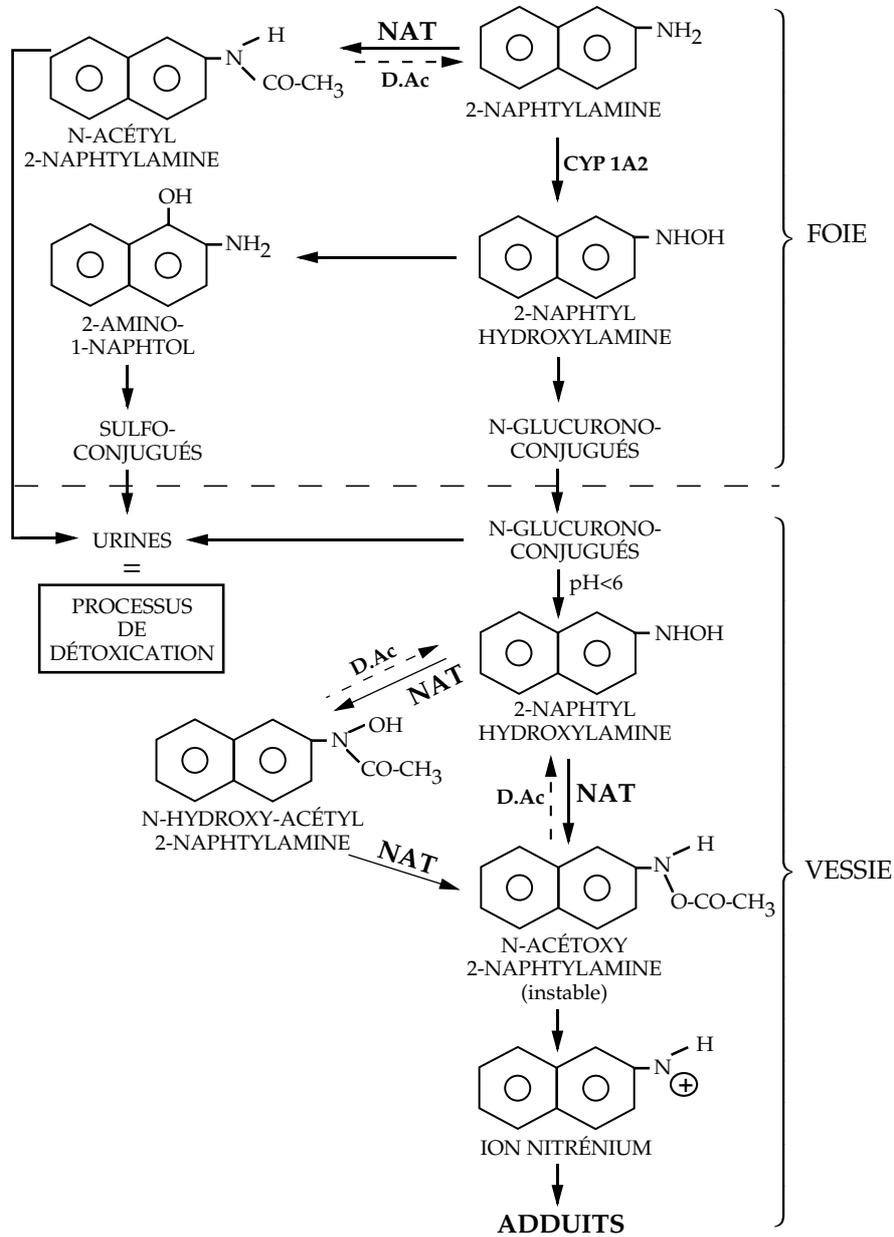


Figure 2.5 : Métabolisme de la 2-naphtylamine

NAT : N-acétyltransférase ; D. Ac : D-acétylase ; CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450

et coll., 1985) et il a été démontré que le dérivé monoacétyl N-hydroxylé était un puissant cancérigène de la vessie. L'activité NAT rapide peut donc être

associée à une augmentation du risque cancérigène pour la vessie. Cependant, un autre mécanisme a été proposé : la benzidine est facilement métabolisée par la prostaglandine H synthétase en une di-imine activée dans la vessie humaine (Zenser et coll., 1980 ; Flammang et coll., 1989), alors que les benzidines mono- et diacétylées ne sont pas des substrats pour cette enzyme (Josephy, 1989). On peut penser que l'activité *N*-acétyltransférase lente peut être associée à une augmentation des cancers de la vessie induits par la benzidine. Néanmoins, une étude chez des ouvriers chinois exposés seulement à la benzidine montre que le polymorphisme NAT lent n'est pas associé à une augmentation du risque de cancer vésical et qu'il aurait même un effet protecteur (Hayes et coll., 1993). Dans l'étude faite sur la même cohorte, il n'y a pas de différence dans les taux d'adduits à l'ADN chez les « acétyleurs lents » et « rapides » (Rothman et coll., 1996). Le fait que l'adduit prédominant soit le dérivé monoacétylé montre que la *N*-acétylation est bien une étape de l'activation de la benzidine, sans que les polymorphismes *NAT1* et *NAT2* aient d'influence.

Même s'il existe des mécanismes identiques pour les diverses amines aromatiques, chacune peut donc présenter des particularités liées par exemple à la stabilité de certains métabolites. Ainsi, la 4,4'-méthylène bis (2-chloroaniline) ou MOCA peut donner chez l'homme des dérivés *N*-acétylés et *N*-glucuronidés comme il est montré dans la figure 2.4, mais elle peut aussi donner de la mono-*N*-hydroxy MOCA, de la 6-hydroxy MOCA et enfin un composé d'oxydation sur le maillon méthylène (figure 2.6).

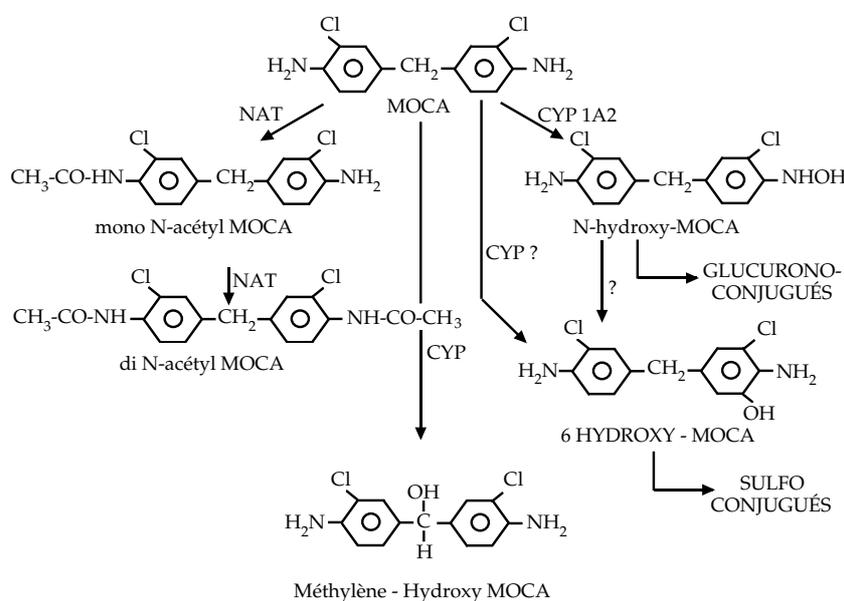


Figure 2.6 : Métabolites de la MOCA identifiés chez l'homme
 NAT : N-acétyltransférase ; CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450

Enfin, il faut rappeler que certains colorants peuvent se dégrader dans l'organisme et libérer des amines aromatiques cancérogènes qui n'étaient pas libres dans les préparations commerciales. C'est ainsi que des bactéries intestinales peuvent libérer la benzidine à partir de produits colorants comme le *direct black 38*, le *direct green 1* et le *direct red 28*.

Monochlorure de vinyle

L'exposition professionnelle au monochlorure de vinyle (MCV) s'observe essentiellement chez les ouvriers employés dans la production du monomère, la polymérisation du polychlorure de vinyle (PCV) et la fabrication d'objets en PVC à partir des résines de polymérisation, les plus exposés étant les personnels travaillant dans la polymérisation.

Le MCV a été classé par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) dans le groupe 1 des cancérogènes pour l'homme en raison d'études épidémiologiques ayant montré une relation entre l'apparition d'hémangiosarcomes du foie, cancers relativement rares, et d'hépatomes et l'exposition à ce produit (IARC, 1987).

Le métabolisme du MCV est schématisé sur la figure 2.7. Il passe par la formation d'une fonction époxy.

Le chloroépoxyéthane ainsi formé serait le métabolite actif, mais le chloroacétaldéhyde peut aussi donner les mêmes adduits à l'ADN (Eberle et coll., 1989 ; Swenberg et coll., 1992). Si le CYP2E1 a un rôle important dans la formation du métabolite actif, la GST et l'aldéhyde déshydrogénase peuvent aussi moduler les quantités d'intermédiaires réactifs.

L'implication des génotypes CYP2E1 dans la corrélation entre l'exposition au MCV et l'altération de la fonction hépatique (mesurée par l'alanine aminotransférase sérique) dépend des doses d'exposition. À faibles doses, le génotype CYP2E1 n'est pas impliqué alors qu'il l'est à doses élevées. Une relation inverse est observée avec le génotype GSTT1, chez les ouvriers exposés (Huang et coll., 1997).

Acrylonitrile

C'est un composé très largement utilisé à travers le monde, pour la fabrication de fibres acryliques, de résines ABS (acrylonitrile-butadiène-styrène), de résines styrène-acrylonitrile, de caoutchoucs synthétiques à base de nitriles, de l'adiponitrile et de l'acrylamide. C'est un produit volatil (E° : 77,3 °C) dont les vapeurs sont plus lourdes que l'air (d : 1,83).

Il est classé par le CIRC comme cancérogène possible pour l'homme dans le groupe 2B (IARC, 1999). Les études épidémiologiques qui ont montré un

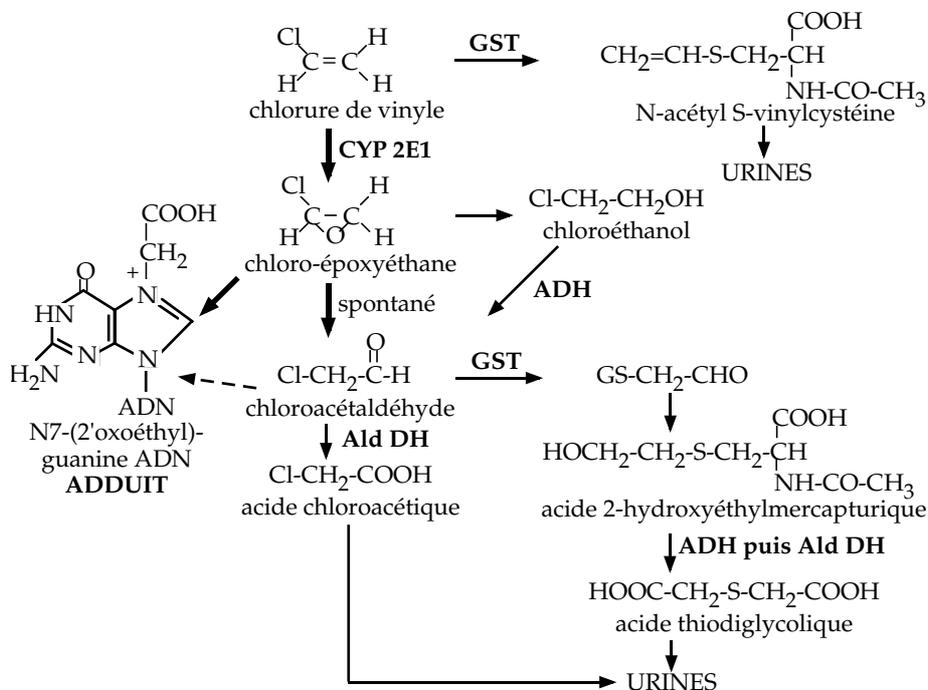


Figure 2.7 : Métabolisme du monochlorure de vinyle

CYP : cytochrome P450 ; GST : glutathion S-transférase ; ADH : alcool déshydrogénase ; AldDH : aldéhyde déshydrogénase.

excès de risque de cancers pulmonaires chez les ouvriers exposés souffrent de gros défauts méthodologiques. En revanche, les études expérimentales ont montré une augmentation de l'incidence de tumeurs gliales du système nerveux central ainsi que des tumeurs malignes mammaires, des carcinomes des glandes de Zimbal, des tumeurs hépatocellulaires et des angiosarcomes extra-hépatiques.

L'acrylonitrile, soluble dans l'eau et les solvants organiques, pénètre dans l'organisme aussi bien par voie cutanée que pulmonaire (Rogaczewska et Piotrowski, 1968).

Il est métabolisé selon deux voies principales. La première conduit au 2-cyanoéthylglutathion, sous l'influence d'une GST, puis à l'acide S-(2 cyanoéthyl) mercapturique et enfin à l'acide S-(2 cyanoéthyl) thioacétique (Kedderis et coll., 1993a). La seconde consiste en une époxydation de la double liaison sous l'influence du CYP2E1 (Guenguerich et coll., 1981, 1991) mais également d'autres cytochromes P450. Une époxy hydrolase permet de transformer le 2-cyanoéthylène oxyde (CEO) formé en un diol, l'aldéhyde 2-cyanoglycolique chez l'homme alors que cette voie de détoxification du CEO ne serait pas active chez les rongeurs (Kedderis et Batra, 1993).

Le CEO peut également réagir avec le glutathion pour donner des métabolites soufrés urinaires. Deux isomères peuvent être formés, les conjugués 1- et 2-S-glutathion-1 cyanoéthanol (Van Bladder et coll., 1981 ; Kedderis et coll., 1993b). Le dérivé 1-glutathion donne, après acétylation de la cystéine, la *N*-acétyl-S-(1-2-hydroxyéthyl) cystéine. Le dérivé 2-glutathion perd d'abord le groupement nitrile et conduit, après acétylation de la cystéine, au *N*-acétyl-S-(2-hydroxyéthyl) cystéine, éliminé tel quel dans les urines ou sous forme d'acide thioglycolique après métabolisation.

Le métabolisme du 2-cyanoéthylène oxyde peut également conduire à la formation de cyanoacétaldéhyde, non identifié, mais qui peut provenir d'un réarrangement spontané du CEO. Le cyanoacétaldéhyde peut ensuite donner l'acide cyanoacétique par oxydation et le 2-cyanoéthanol par réduction. Une deuxième voie métabolique du CEO passe par un réarrangement en pyruvoni-trile qui peut être hydrolysé en acide acétique comme l'acide cyanoacétique. Enfin, le CEO peut réagir avec une époxy hydrolase pour former une cyanhydrine, la glycolaldéhyde-cyanohydrine, qui perd un HCN avec formation d'aldéhyde glycolique. Quant aux cyanures libérés, ils sont oxydés en thiocyanates par la rhodanase. Ce métabolisme est schématisé figure 2.8.

L'acrylonitrile forme des adduits avec les macromolécules. Avec les protéines, comme l'hémoglobine, il réagit avec les résidus valine N-terminaux (Lawrence et coll., 1996). Les adduits N-(2-cyanoéthyl) valine sur l'hémoglobine peuvent être mesurés chez les individus exposés professionnellement à l'acrylonitrile. Peter et Bolt (1981) ont montré qu'il n'était pas nécessaire d'avoir une activation métabolique pour former des adduits aux protéines microsomales, et que la formation de ces adduits était inhibée par les dérivés soufrés. Cette alkylation directe a également été démontrée par Guengerich et coll. (1981). En revanche, l'activation métabolique paraît nécessaire pour la formation d'adduits à l'ADN. D'autre part, elle augmente encore le taux d'adduits aux protéines. Enfin, l'acrylonitrile s'est avéré mutagène, surtout après bioactivation.

Il existe très peu d'études concernant l'influence du polymorphisme génétique sur le métabolisme et les effets mutagènes ou cancérogènes de l'acrylonitrile. Néanmoins, l'activité glutathion S-transférase constitue sans aucun doute une protection vis-à-vis de la formation d'adduits directs par l'acrylonitrile ou indirects par son époxy.

Oxyde d'éthylène

Époxyde le plus simple, c'est un gaz dont le seuil olfactif est très élevé (500 à 600 ppm), d'où la possibilité d'inhalation de quantités importantes en l'absence de protection. L'oxyde d'éthylène (OE) est préparé par oxydation de l'éthylène en présence d'air ou d'oxygène. La presque totalité de l'OE produit

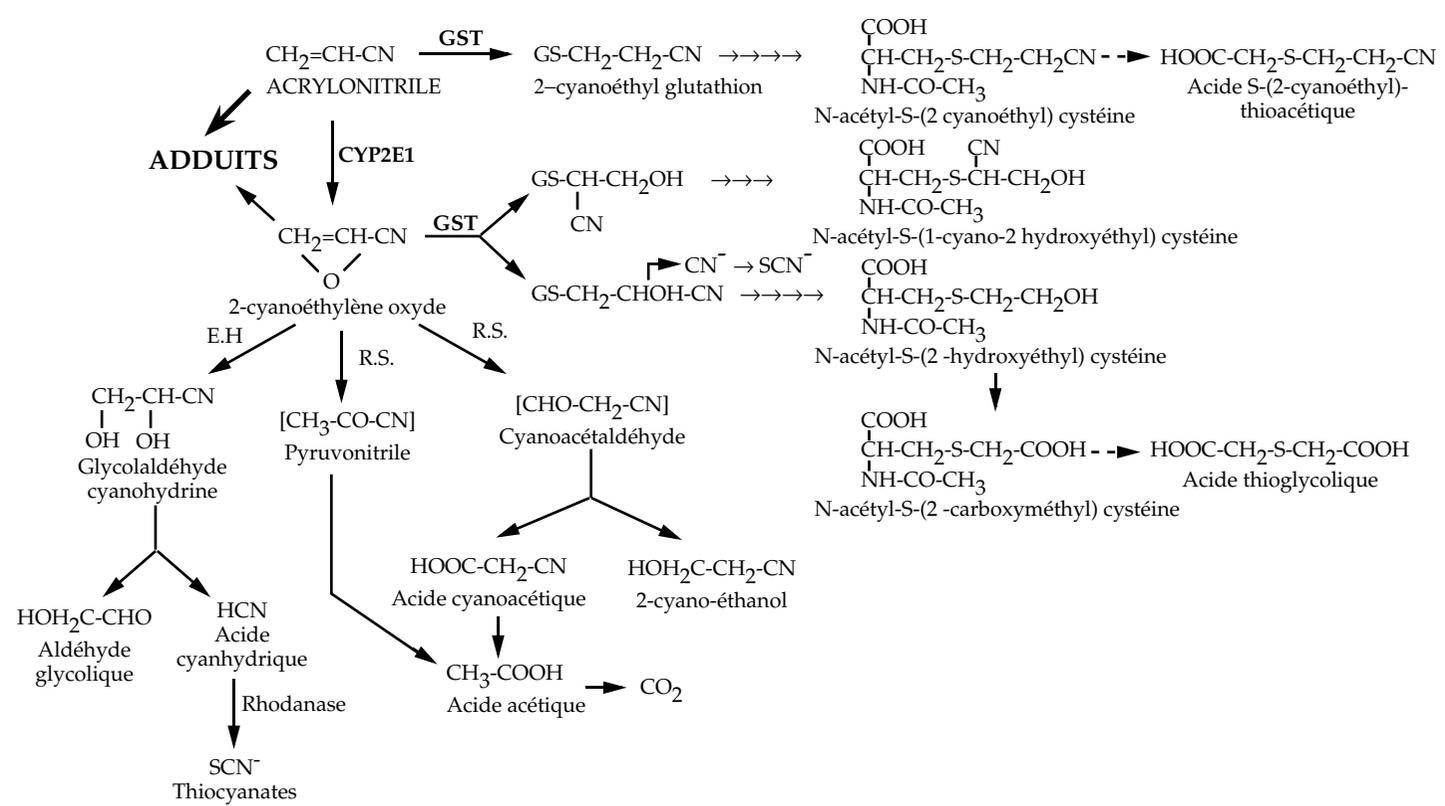


Figure 2.8 : Métabolisme de l'acrylonitrile

est utilisée comme intermédiaire en synthèse chimique, surtout pour l'éthylène glycol, les éthers de glycol, les éthanolamines, des surfactants et de nombreux produits chimiques. Dans l'industrie chimique, les niveaux d'exposition sont beaucoup plus bas que dans les secteurs d'utilisation comme agent de stérilisation, notamment en milieu hospitalier, où des fuites des appareils pressurisés sont fréquentes, mais aussi dans les cliniques vétérinaires, les cabinets dentaires, les laboratoires de recherche en microbiologie, l'industrie des cosmétiques ou de la fabrication d'objets stériles pour usage médical.

L'OE pénètre facilement par voie respiratoire avec une rétention alvéolaire de 70-80 %. Sa demi-vie est assez brève, de 14 à 42 minutes selon les auteurs. Il peut éventuellement se former de l'OE dans l'organisme par oxydation de l'éthylène. L'oxyde d'éthylène est un substrat pour la GSTT1 mais pas pour la GSTM1 (Müller et coll., 1998). Il est éliminé par conjugaison avec le glutathion et par hydrolyse, conduisant à la formation d'éthylène glycol qui peut être dosé dans le sang (Wolfs et coll., 1993). Les produits conjugués au glutathion ou les thioéthers urinaires sont éliminés en quantités plus importantes après exposition à l'OE. *In vitro*, l'altération des érythrocytes des sujets exposés serait liée à la capacité de liaison avec le glutathion (Hallier et coll., 1993), montrant l'importance des génotypes de GST dans la détoxification de l'OE.

L'OE, qui est très électrophile, alkyle les groupements nucléophiles des macromolécules comme l'ADN ou l'hémoglobine. Il se fixe sur le N-7 de la guanine des acides nucléiques et sur l'histidine et surtout la valine des protéines. On peut ainsi doser les adduits N-2 hydroxyéthyl de la valine à l'hémoglobine, qui sont stables pendant toute la durée de vie des hématies.

Le CIRC a classé l'OE dans le groupe 1 des cancérogènes pour l'homme en raison de l'apparition de cancers lymphatiques et hématopoïétiques. Le métabolisme de l'OE est schématisé sur la figure 2.9.

1,3-butadiène

C'est un composé gazeux à température ordinaire. Disponible dans le commerce sous forme liquéfiée, c'est un sous-produit du craquage des produits pétroliers, mais il peut être aussi fabriqué à partir de l'éthanol. Après craquage, on le trouve dans les coupes de distillation de composés en C4 où sont également présents l'isobutène, le 1- et le 2-butène. Le 1,3-butadiène est purifié par distillation ou par extraction.

Les professions les plus exposées sont celles impliquées dans la production de caoutchoucs synthétiques (où le butadiène est associé au styrène, au chloroprène ou à des nitriles), de matières plastiques y compris les polymères ABS (acrylonitrile butadiène styrènes) et des copolymères avec le méthacrylate de méthyle. C'est aussi un intermédiaire de la synthèse du chloroprène et de

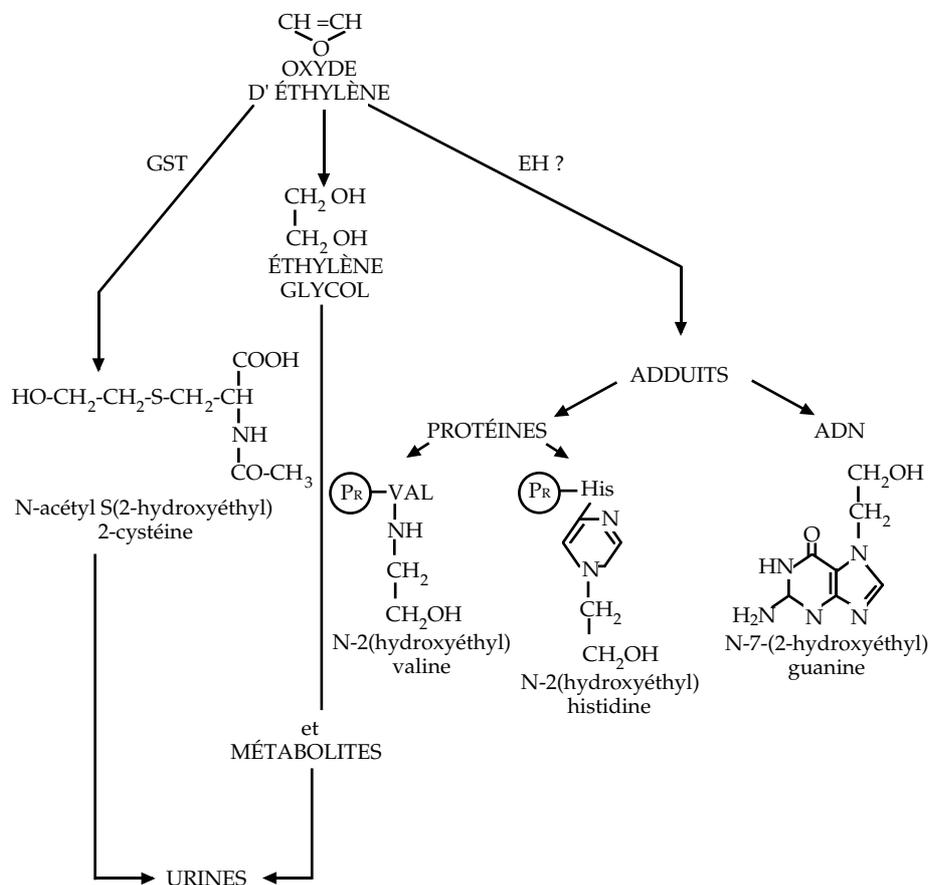


Figure 2.9 : Métabolisme de l'oxyde d'éthylène

l'adiponitrile. Son métabolite, le diépoxybutane a été proposé comme agent liant dans les fibres textiles (IARC, 1999).

Le 1,3-butadiène est d'abord métabolisé sur l'une des deux doubles liaisons en 1,2-époxy 3-butène sous l'action des CYP2E1 et CYP2A6 puis sur la deuxième double liaison sous l'influence du CYP2E1 et pour une part plus faible du CYP2A6 et CYP2C9 (Seaton et coll., 1995 ; Krause et Elfar, 1997). La détoxification est assurée par les GST qui conduisent à des métabolites éliminés dans les urines (figure 2.10).

Il a été montré dans deux études (Uuskula et coll., 1995 ; Sorsa et coll., 1996) que les sujets déficients en GSTM1 ou GSTT1 pourraient présenter plus de risques mutagènes (échanges de chromatides sœurs ou aberrations chromosomiques) que les sujets non déficients pour cette activité. Les mono- et diépoxy forment des liaisons covalentes avec l'ADN, principalement avec la guanine

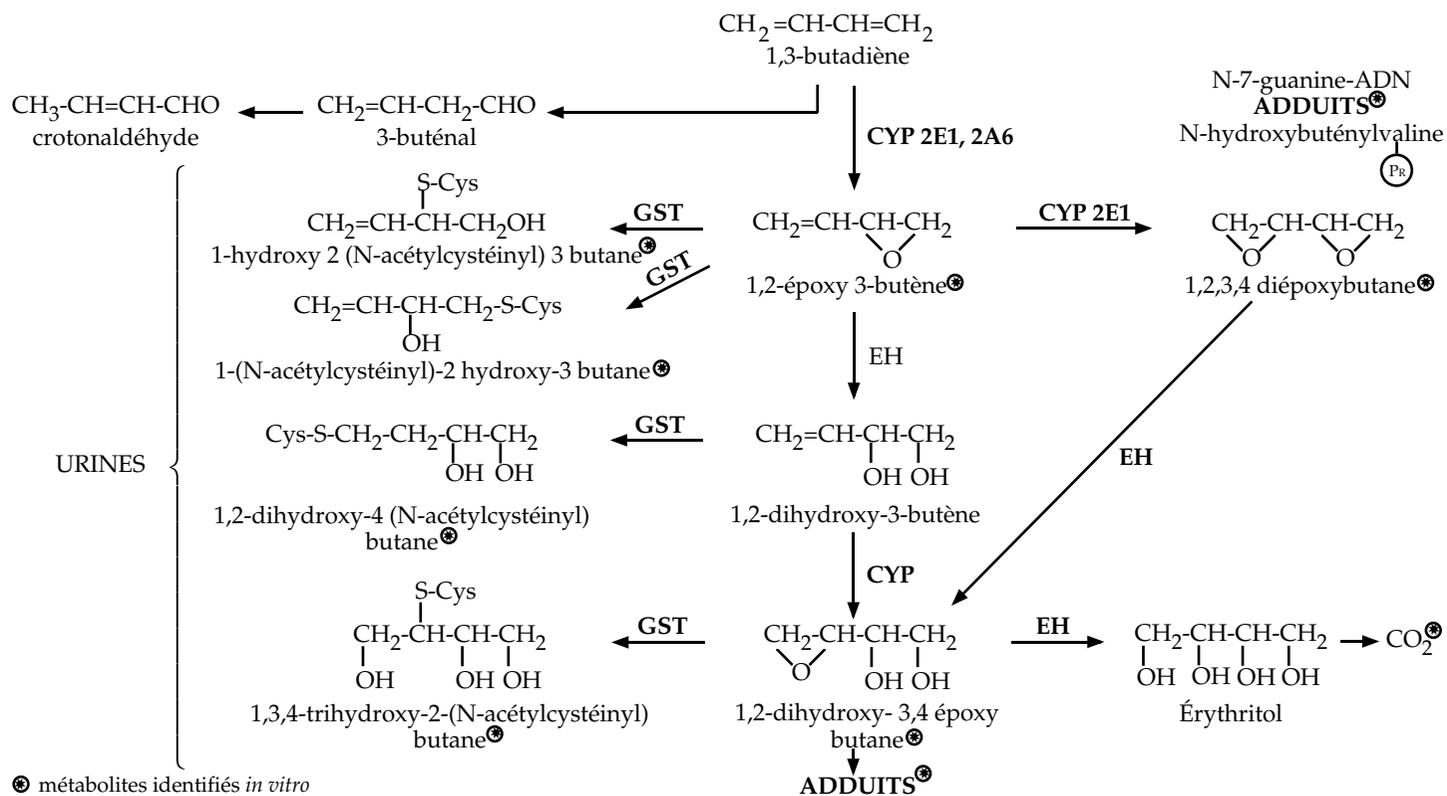


Figure 2.10 : Métabolisme du 1,3-butadiène

GST : glutathion-S-transférase ; CYP : cytochrome P450 ; EH : époxyhydrolase ; * métabolites identifiés *in vivo*

en position N-7 (Selzer et Elfarra, 1996) ainsi qu'avec des protéines comme l'hémoglobine (N-hydroxybuténylvaline) (Adler et coll., 1995).

Le CIRC a classé le 1,3-butadiène comme probablement cancérigène chez l'homme (2A). Un excès significatif de cancers lymphohématopoïétiques a été trouvé dans une cohorte américaine d'ouvriers employés à la fabrication du monomère. Un excès de leucémies a été mis en évidence dans une autre cohorte d'ouvriers impliqués dans la fabrication de l'ABS (IARC, 1999).

Formaldéhyde

Aldéhyde le plus simple, le formaldéhyde a une très forte réactivité chimique qui est à l'origine de ses utilisations industrielles, mais aussi de ses effets sur l'organisme. Le formaldéhyde est cancérigène chez l'animal, mais les études épidémiologiques sont équivoques, c'est pourquoi il a été classé comme probablement cancérigène pour l'homme (2A) par le CIRC (IARC, 1995).

Les professions les plus à risque sont celles impliquées dans la fabrication du formaldéhyde par oxydation du méthanol, dans la synthèse de résines urée formol, de mélanine, de résines acétal utilisées comme colles et adhésifs (élaboration des agglomérés à base de bois). La fabrication des mousses polyuréthane et la synthèse chimique en utilisent des quantités importantes. Les propriétés antimicrobiennes du formaldéhyde lui valent d'être largement utilisé pour la désinfection dans les hôpitaux, dans la formulation de produits cosmétiques et pharmaceutiques. En anatomo-pathologie, il entre dans la formulation de produits de conservation des tissus biologiques. Les professions les plus fréquemment exposées sont celles de la chimie, du bois, du papier, des hôpitaux. Mais il existe aussi des sources environnementales comme les gaz d'échappement des véhicules, les fumées d'incinération y compris la fumée du tabac, les émanations domestiques de formol à partir des résines isolantes et même à partir des apprêts présents sur les tissus lors du repassage. Le formol peut aussi se former au cours des opérations de fonderie des métaux. La vitrification des parquets représente une source non négligeable d'exposition professionnelle et domestique.

Le formaldéhyde, qui est très soluble dans l'eau et très réactif, se dépose essentiellement au niveau des voies respiratoires supérieures, nez et rhinopharynx, qui sont précisément les localisations des cancers en rapport avec l'exposition à ce produit. À ce niveau, deux mécanismes vont limiter la toxicité du formol, d'une part la « clairance muqueuse », d'autre part sa métabolisation. Le formol réagit d'abord avec les protéines et les polysaccharides de la couche muqueuse, ce qui diminue d'autant l'exposition des cellules épithéliales. Mais, à forte dose, le formol inhibe la fonction muco-ciliaire. Dans la cellule épithéliale, il réagit avec les protéines et les acides nucléiques au niveau des fonctions $-NH_2$ ou en faisant des pontages méthyléniques entre les protéines et les acides nucléiques (*cross-links*) (Conolly et coll., 1995)

et en provoquant des cassures mono- et double brin de l'ADN (Titenko-Holland et coll., 1996). Une protection contre la formation d'adduits et de pontages est la réaction avec le glutathion (Conaway et coll., 1996) et sa transformation par l'intermédiaire de la formaldéhyde déshydrogénase en acide formique qui soit est éliminé dans les urines, soit est métabolisé dans le pool CH_3 via la voie dépendante du tétrahydrofolate (figure 2.11).

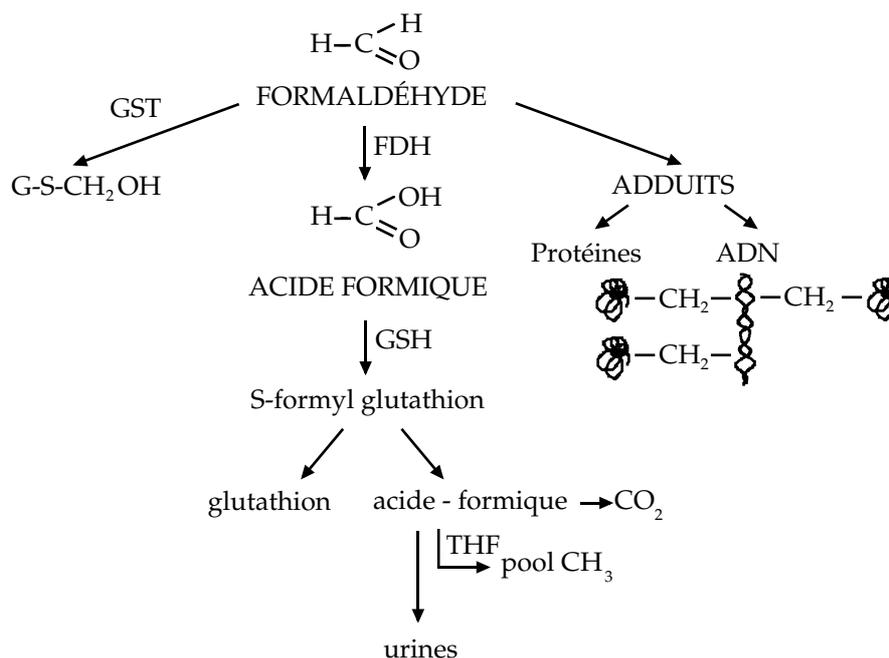


Figure 2.11 : Métabolisme du formaldéhyde

FDH : formaldéhyde déshydrogénase ; GST : glutathion *S*-transférase

Le formol est donc un cancérigène direct par action sur l'ADN et sur la prolifération cellulaire (Monticello et coll., 1991). Il provoque des mutations ponctuelles du gène p53 dans les cellules nasales de rat (Monticello et coll., 1996). L'effet toxique du formaldéhyde est dû à sa forte réactivité chimique plus qu'à une transformation métabolique. Une exacerbation des effets mutagènes peut se produire en cas de déplétion en glutathion.

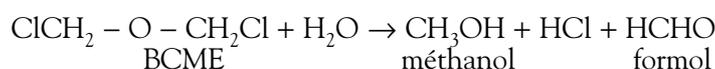
Bis-chlorométhyl éther (BCME) et chlorométhyl-méthyl-éther (CMME)

Le BCME est un produit volatil, très peu soluble dans l'eau. Les principales sources d'exposition sont les dispositifs de laboratoire qui l'utilisent comme

agent de méthylation en synthèse organique. Le CMME, dont les formes commerciales contiennent 1 % à 8 % de BCME est également utilisé en synthèse. Il existe aussi des expositions professionnelles involontaires dues à l'utilisation de formaldéhyde ou de produits libérant du formaldéhyde avec des ions chlorure en milieu acide (acide chlorhydrique ou eau de Javel), selon la réaction :



Le BCME en présence d'eau se décompose avec formation de formol :



Les professions les plus exposées sont celles de l'industrie textile, de la fabrication des résines urée-phénol, polyacétal, mélamine, de la synthèse organique, les laboratoires d'anatomo-pathologie et la production de colorants. Les concentrations observées dans l'atmosphère sont de l'ordre de la ppb (partie par billion) mais sont suffisantes pour induire des cancers bronchopulmonaires, comme l'indiquent des études épidémiologiques montrant des risques relatifs très élevés (de l'ordre de 10). Le CIRC (IARC, 1987) a classé le BCME et le CMME technique dans le groupe 1 des substances cancérigènes.

Le mécanisme d'action du BCME est lié à sa décomposition non enzymatique dans les liquides biologiques avec formation *in situ* de formaldéhyde et d'acide chlorhydrique. Le schéma métabolique du formaldéhyde peut s'y appliquer (figure 2.11).

Sulfate de diméthyle

C'est un produit utilisé essentiellement comme agent méthylant en synthèse organique. Il est rapidement décomposé dans l'eau avec formation de méthanol et de sulfate de monométhyle. Ces propriétés permettent d'expliquer son métabolisme.

La demi-vie sanguine est extrêmement brève (disparition du sang, 3 minutes après injection intraveineuse). Il s'agit en fait d'un toxique de contact avec irritation cutanée, oculaire et des voies respiratoires. Son métabolisme résumé dans la figure 2.12, consiste en une hydrolyse non enzymatique avec formation de monométhylsulfate et de méthanol, lequel suit les voies métaboliques habituelles.

Mais le sulfate de diméthyle peut directement alkyler l'ADN à condition qu'il en reste suffisamment pour franchir la membrane nucléaire. Le monométhylsulfate n'est pas alkylant et ne se décompose pas (Mathison et coll., 1995). Il produit des adduits par réaction de substitution sur les N₇ de la guanine et N₃

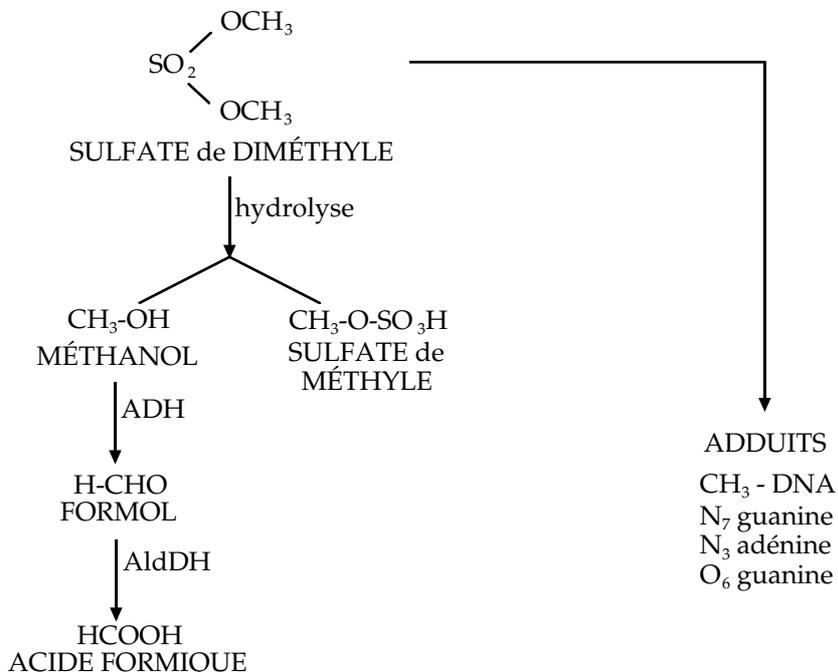


Figure 2.12 : Métabolisme simplifié du sulfate de diméthyle (d'après Mathison et coll., 1995)

ADH : alcool déshydrogénase ; AldDH : aldéhyde déshydrogénase

de l'adénine, secondairement sur le O₆ de la guanine (Lawley, 1974). Le sulfate de diméthyle est classé par l'IARC dans le groupe 2A des substances probablement cancérogènes pour l'homme.

Styrène oxyde

Si le styrène est classé en groupe 2B par le CIRC, le styrène oxyde est classé dans le groupe 2A. Il est utilisé en synthèse chimique. Par réduction, il donne du phényl 2-éthanol connu en parfumerie sous le nom d'« huile de roses ». Avec l'éthanolamine, il donne un intermédiaire d'un antihelminthique, le tétramisole. On trouve le styrène comme diluant de résines époxy, dans la fabrication de résines de polyuréthane-polyester. C'est un piègeur d'acide utilisé pour stabiliser les liquides hydrauliques. Il peut être polymérisé ou copolymérisé avec d'autres époxy mais aussi avec des fibres textiles. Il peut aussi se former lorsque les résines de polystyrène sont mises en présence de peroxydes. Les industries concernées sont l'industrie des polymères, la fabrication des bateaux en résine, l'industrie textile.

Le métabolisme du styrène oxyde est très mal connu chez l'homme. Il faut l'extrapoler à partir de celui du styrène dont il est le premier métabolite (figure 2.13).

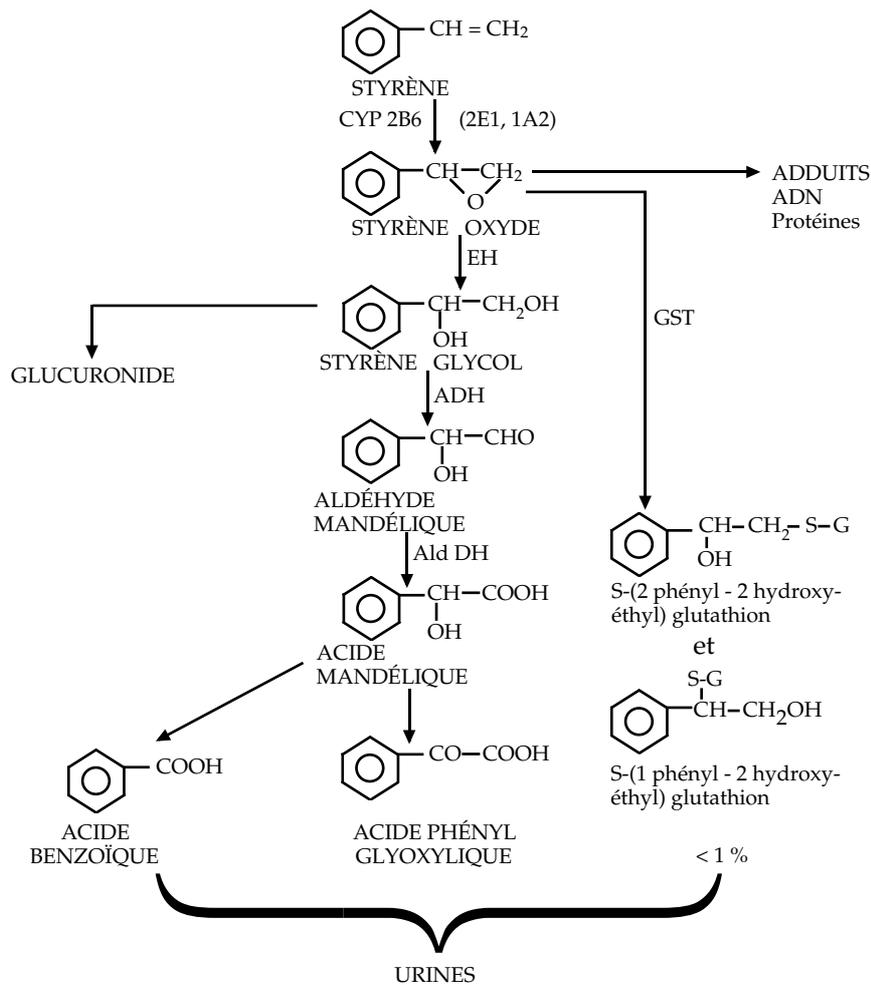


Figure 2.13 : Métabolisme de l'époxystyrène et du styrène

CYP : cytochrome P450 ; EH : époxyhydratase ; GST : glutathion-S-transférase ; ADH : alcool déshydrogénase ; AldDH : aldéhyde déshydrogénase

L'exposition est aussi bien pulmonaire que cutanée. Styrène et styrène oxyde sont partiellement stockés dans le tissu adipeux.

L'isoenzyme responsable de l'oxydation du styrène en styrène oxyde est le CYP2B6 qui est plus actif que le CYP2E1 et le CYP1A2 (Nakajima et coll., 1993). L'hydrolyse du styrène oxyde par l'époxyhydratase conduit à la

formation de styrène glycol avec un rapport des énantiomères S/R = 3. Ce dernier est ensuite oxydé en acide mandélique et acide phénylglyoxylique qui sont les principaux métabolites retrouvés dans les urines (Summer et Fennell, 1994 ; Bond, 1989). La voie métabolique passant par le glutathion et les GST est mineure. La formation d'acides phénylglyoxylique et mandélique est inhibée par l'alcool au niveau de l'alcool déshydrogénase et de l'aldéhyde déshydrogénase (Cerny et coll., 1990).

Le styrène oxyde donne des adduits à l'ADN (Phillips et Farmer, 1994), le plus important étant la 7-alkylguanine ; les autres sites de fixation sont les N₂ et O₆ de la guanine, les N₁ et N₆ de l'adénine, les N₃, N₄ et O₂ de la cytosine et le N₃ de la thymine (Savela et coll., 1986). Le styrène oxyde forme également des adduits aux protéines, notamment l'hémoglobine et l'albumine au niveau des histidines (Phillips et Farmer, 1994).

Fibres

De nombreuses fibres naturelles, en particulier l'amiante, ont été utilisées dans l'industrie et le bâtiment à des fins d'isolation thermique ou phonique. Les principales fibres naturelles sont l'amiante avec ses deux formes : la serpentine (chrysotile) et les amphiboles (actinolite, amosite, antophyllite, crocidolite, trémolite) ainsi que des fibres asbestiformes, soit des argiles fibreuses comme l'attapulgite et la sépiolite, soit d'autres silicates comme le talc, la wollastonite, la némalite ou des zéolites (ériorite et mordénite).

À côté des fibres naturelles, d'autres fibres ont été fabriquées industriellement. Elles peuvent être classées en fibres vitreuses (laine de verre, laine de roche, fibres céramiques), en fibres cristallines (alumine, graphite, carbure de silicium, zéolithes synthétiques) et en fibres organiques (para-amide, cellulose).

Les éléments à prendre en considération pour évaluer le potentiel cancérigène de ces fibres sont résumés ici à partir d'un remarquable travail détaillé (Kane et coll., 1996) :

- la longueur et le diamètre : les fibres les plus longues sont incomplètement phagocytées, génèrent une plus grande quantité d'espèces réactives de l'oxygène et interfèrent plus directement avec la mitose et la ségrégation des chromosomes ;
- la composition chimique, en particulier la teneur en fer et en magnésium, notamment à la surface des fibres ;
- la réactivité de surface, en particulier capacités d'adsorption, par exemple des hydrocarbures aromatiques polycycliques ou de macromolécules biologiques (surfactant, immunoglobulines, ADN) ;
- la durabilité, fonction de la solubilité *in vitro* ;
- la biopersistance, fonction des phénomènes de clairance, de la solubilité *in vivo* et du phénomène de *leaching* (solubilisation intracellulaire).

Plusieurs hypothèses ont été émises quant au mécanisme de cancérogenèse des fibres (Kane et coll., 1996) :

- génération de radicaux libres par des réactions de type Fenton, qui lèsent l'ADN (figure 2.14). La susceptibilité individuelle au stress oxydant et aux mécanismes de réparation de l'ADN dépend de nombreux facteurs endogènes et exogènes (vitamines antioxydantes de l'alimentation par exemple) et endogènes telle la susceptibilité génétique liée à un défaut de réparation de l'ADN (Yang et coll., 1984), à une absence de GSTM1 chez les individus déficitaires (Pelin et coll., 1995), puisque l'un des mécanismes de défense passe par la réduction des hydroperoxydes par le glutathion (figure 2.15) ;

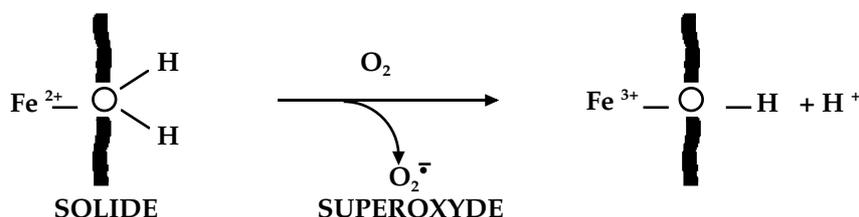


Figure 2.14 : Mécanismes possibles de génération d'ions superoxyde à la surface des fibres d'amiante (d'après Zalma et coll., 1987)

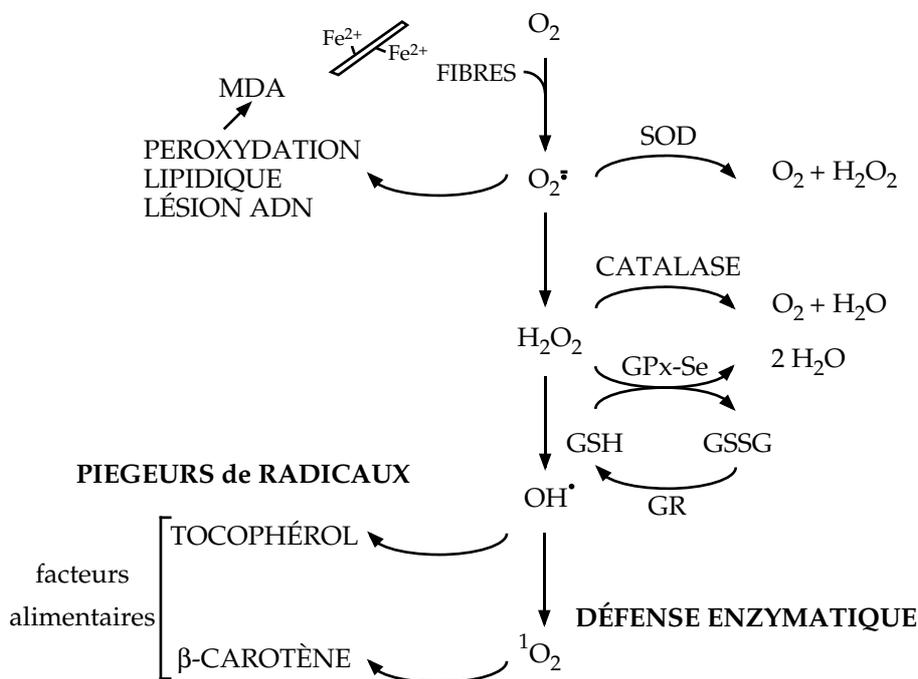


Figure 2.15 : Mécanismes de défense contre la formation d'espèces réactives de l'oxygène

- interférence physique avec la mitose, mais il ne semble pas y avoir de susceptibilité individuelle à ce niveau ;
- stimulation de la prolifération des cellules cibles ;
- inflammation chronique conduisant au relargage prolongé dans le poumon d'espèces réactives de l'oxygène, de cytokines et de facteurs de croissance ;
- effet cocancérogène ou transporteur de cancérogènes chimiques. Il a été montré que les fibres de crocidolite ou de chrysotile augmentent l'activation métabolique du benzo[a] pyrène par l'intermédiaire du stress oxydatif, mais aussi en augmentant la pénétration dans l'épithélium pulmonaire.

Si la formation d'espèces réactives de l'oxygène représente l'un des mécanismes d'action des fibres, le facteur génétique de susceptibilité qui semble le plus important est la présence d'un génotype GST actif ou non. Les GST peuvent être incriminées dans le métabolisme de l'acide arachidonique par la voie de la 5-lipoxygénase, et participer ainsi à la médiation de la réponse inflammatoire par formation de leucotriènes (Granstom et coll., 1987). Dans les poumons, le GSTM3 peut être induit par l'amiante chez les sujets GSTM1 nuls (mais pas chez les GSTM1+). Les hydroperoxydes organiques sont des substrats des GSTM, mais ils peuvent avoir aussi l'eau oxygénée comme substrat (Comstock et coll., 1994). Ces enzymes ont une activité glutathion peroxydase avec l'ADN hydroperoxydé (Tan et coll., 1986).

Arsenic

C'est un sous-produit de la métallurgie des métaux non ferreux (cuivre, plomb, zinc, or). Les arsénites et arséniates sont présents dans la formulation d'herbicides et d'insecticides pour les traitements agricoles des vignes et des pelouses. Certains d'entre eux sont colorés et utilisés comme pigments dans l'industrie du verre, de la céramique, des porcelaines ou en poterie, dans la fabrication des peintures. Le trioxyde As_2O_3 est utilisé en verrerie. L'arsenic métal sert à durcir des métaux comme le plomb, le cuivre et les bronzes. L'arséniure de gallium est actuellement utilisé dans la fabrication de semi-conducteurs. Beaucoup de personnes ont été imprégnées par l'arsenic autour des fonderies de cuivre, de plomb et de zinc, autour des mines d'or ou par des eaux fortement contaminées.

Les niveaux d'exposition les plus élevés se trouvent dans la métallurgie du cuivre. Après inhalation ou ingestion de poussières, les dérivés de l'arsenic parviennent au foie où ils sont l'objet d'une détoxification en dérivés méthylés qui sont éliminés dans les urines. Les reins et poumons ont une capacité de détoxification moindre (Marafante et coll., 1985 ; Georis et coll., 1990). Cette méthylation nécessite une réduction préalable des arséniates en arsénites par l'arsénate réductase (non isolée). Le métabolisme des dérivés de l'arsenic est schématisé dans la figure 2.16.

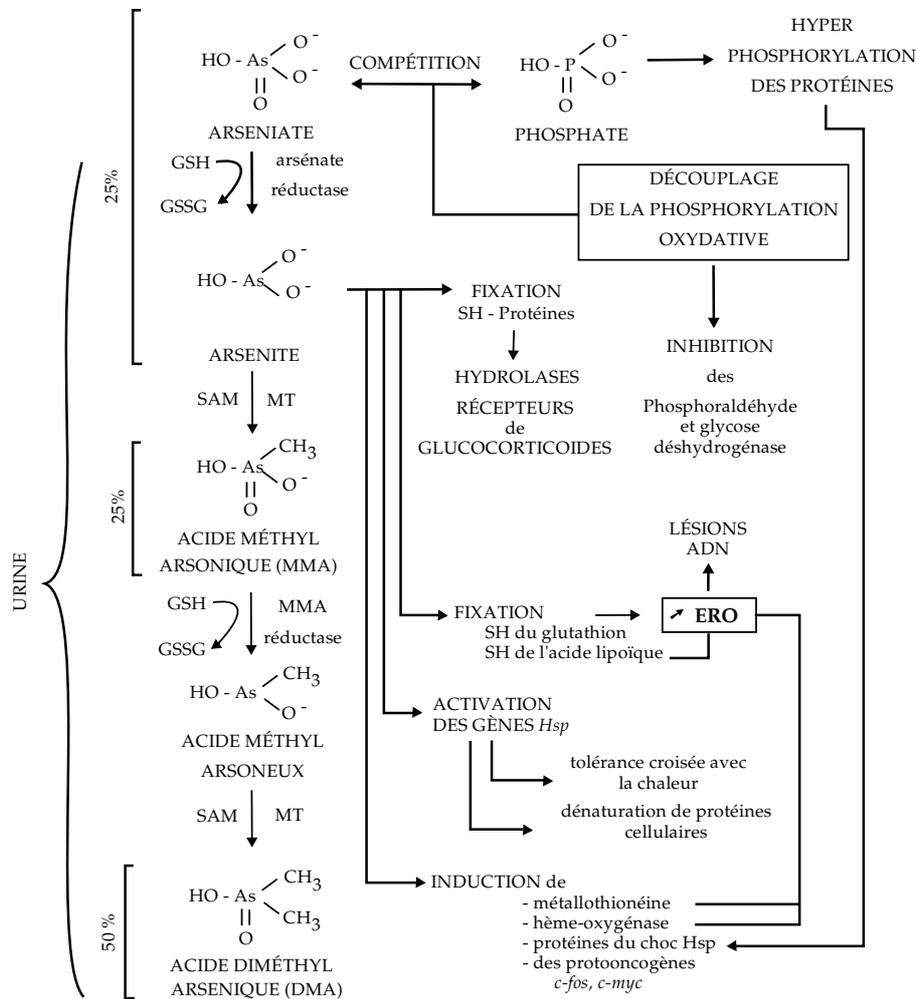


Figure 2.16 : Métabolisme de l'arsenic et mécanismes d'action

MT : méthyl transférase ; GSH : glutathion réduit ; GSSG : glutathion oxydé ; SAM : S-adenosyl méthionine ; ROS : espèces réactives de l'oxygène ; HSP : *heat shock proteins*

Les arsénites sont méthylés par le groupement méthyle de la S-adenosyl méthionine en présence d'une méthyltransférase pour former l'acide monométhyl arsonique qui est ensuite réduit par le glutathion avant une seconde méthylation qui conduit à l'acide diméthyl arsénique (Aposhian, 1997 ; Scott et coll., 1993). D'après Concha et coll. (1998) et Aposhian (1996), le polymorphisme de la S-adenosyl méthyltransférase (Vega et coll., 1995) pourrait expliquer les différences observées de taux de métabolites méthylés dans les populations exposées mais aussi par rapport à d'autres mammifères. L'induction des méthyltransférases a été suggérée à de fortes doses d'arsenic, comme

cela a été observé chez des enfants argentins mais pas chez des adultes (Concha et coll., 1998). Il y aurait une influence de la dose et de l'âge. On peut ajouter à ces facteurs des déficiences nutritionnelles en donneurs de méthyle qui conduisent, chez la souris, à une plus grande rétention d'arsenic. Une étude effectuée au sein de la population de Taïwan a montré que la capacité de métaboliser l'arsenic et sa rétention dans l'organisme étaient significativement modifiées par les polymorphismes *GSTM1* et *GSTT1* (Chiou et coll., in Jager et Ostroski-Wegman, 1997).

Les arsénates découplent la phosphorylation oxydative par compétition avec les phosphates (Aposhian, 1989), ce qui a aussi pour conséquence d'inhiber l'activité des phosphoglycéraldéhyde déshydrogénase et glucose déshydrogénase (Bencko, 1986). Les arsénites agissent différemment. Ils ont une forte activité pour les groupements thiols des protéines (surtout les hydrolases), du glutathion et de l'acide lipoïque (Bencko, 1986). La déplétion en glutathion et en acide lipoïque qui sont deux antioxydants peut conduire à l'augmentation des espèces réactives de l'oxygène et donc à des lésions de l'ADN.

L'arsenic est aussi un inducteur de nombreuses protéines comme la métallothionéine, agent protecteur contre les espèces réactives de l'oxygène (Albores et coll., 1992) tout comme l'hème oxygénase (Keyse et Tyrrell, 1989). Il provoque l'induction des protéines de choc (Hsp pour *heat shock proteins*) (Deaton et coll., 1990) avec dénaturation des protéines cellulaires, par combinaison avec les thiols voisins dans le cas des arsénites. L'induction de l'Hsp28 peut être la conséquence de l'hyperphosphorylation de la protéine par traitement à l'arsénite (Huang et coll., 1995).

Les effets de l'arsénite sur l'expression des gènes peuvent être liés aux changements dans la phosphorylation des protéines, non seulement pour l'Hsp28, mais aussi de la sous-unité p34 du RPA, une protéine de liaison à l'ADN nécessaire pour la réparation de l'ADN. Or cette protéine est modulée par la protéine phosphatase 2A (PP2A) qui est inhibée par l'arsenic. Le suppresseur de tumeur p53 est d'ailleurs également modulé par la phosphorylation réversible (Guy et coll., 1993). Les protooncogènes *c-fos* et *c-myc* peuvent subir une induction de leur expression par l'arsénite (Gubits, 1998 ; Li et coll., 1992). L'arsénite inhibe également la glutathion réductase, l'ADN ligase (Li et Rossman, 1989) et les récepteurs des glucocorticoïdes qui ont des groupements thiols voisins (Hamilton et coll., 1998 ; Lopez et coll., 1990).

Le cotraitement avec des rayons UV augmente fortement les lésions de l'ADN provoquées par l'arsénite et, comme ce dernier peut également inhiber la réparation de l'ADN, une explication peut être donnée à l'apparition de cancers cutanés. Parmi les effets des arsénites, il est intéressant de noter qu'ils diminuent la formation des CYP, peut-être par induction de l'hème oxygénase (Sardana et coll., 1981 ; Albores et coll., 1992 ; Falkner et coll., 1993) et peut-être par d'autres mécanismes (Jacobs et coll., 1999).

Les bases mécanistiques de la cancérigénicité des dérivés de l'arsenic sont très mal connues. Les effets semblent plus liés à des interactions au niveau du cytoplasme qu'à des effets nucléaires et l'ADN ne semble pas être la cible essentielle de la cancérigénicité de l'arsenic. Pour certains auteurs, l'arsenic apparaît plus comme un promoteur, au même titre que les esters de phorbol. Mais il a en plus des interactions avec des protéines spécifiques *in vivo* qui peuvent constituer la base de ses effets toxiques et cancérigènes. Les données relatives au polymorphisme génétique sont encore moins bien comprises, même si les études en population générale ont montré l'influence des polymorphismes *GSTT1* et *GSTM1* (Chiou et coll., in Jager et Ostrowski-Wegman, 1997).

Le CIRC a classé l'arsenic et ses composés dans le groupe 1 des cancérigènes pour l'homme (IARC, 1987). Les principaux sites en milieu professionnel sont le poumon et secondairement la vessie, le foie, le tube digestif, la peau et les organes hématolymphatiques. Dans les populations exposées à de fortes teneurs en arsenic dans l'eau (Chili, Argentine, Taïwan, Mexique), les cancers cutanés prédominent.

Chrome et dérivés

Le chrome provient d'un minerai, la chromite, qui est à la base de la métallurgie et de la fabrication des briques réfractaires. Les professions exposées au chrome métal sont les ouvriers employés dans la fabrication des aciers au chrome ou aciers inoxydables, des ferrochromes et d'autres alliages spéciaux. Les professions dans l'industrie chimique exposées au Cr(III) sont celles impliquées dans la préparation des sels de chrome. L'oxyde Cr_2O_3 est utilisé comme pigment vert dans l'industrie du verre ou de la céramique, comme catalyseur, comme abrasif ou pour la fabrication de réfractaires. Certains sels sont utilisés dans le tannage des cuirs, le mordantage des textiles. Les dérivés du Cr(VI) sont utilisés dans le tannage des peaux, en gravure, en photographie. Le trioxyde CrO_3 est très employé dans le chromage électrolytique, dans la préservation des bois et comme inhibiteur de corrosion. Les chromates solubles de sodium, potassium sont des mordants en teinturerie pour les textiles naturels et artificiels. Les bichromates de sodium et potassium, également hydrosolubles, sont les bases de la chimie du chrome. La fabrication des chromates et bichromates expose à des teneurs importantes en Cr(VI). Les chromates peu solubles (de plomb, calcium, strontium, baryum, zinc) sont utilisés comme pigments pour peintures, encres et en pyrotechnie.

Les composés Cr(VI) sont des oxydants en particulier de la matière organique qu'ils détruisent. La forme stable du Cr est la forme Cr(III). Les professions exposées sont celles impliquées dans la fabrication des chromates et bichromates, la fabrication des pigments à base de chromates, les soudeurs d'aciers au

chrome en particulier avec le procédé manuel MMA (*manual metal arc*), le chromage électrolytique, le tannage des cuirs.

Le CIRC a classé les dérivés du Cr(VI) dans le groupe 1 des substances cancérogènes pour l'homme en raison d'un excès de risque de cancers du poumon, et secondairement de cancers naso-sinusiens. Les dérivés Cr(III) sont classés dans le groupe 3.

Sur le plan métabolique, les dérivés du chrome sont absorbés par voie pulmonaire avec une clairance décroissante des dérivés hexavalents solubles, aux dérivés hexavalents insolubles et aux dérivés trivalents. Il en est de même au niveau cutané et digestif. Le Cr(VI) pénètre dans les cellules où il peut être réduit en Cr(III) avec formation d'espèces intermédiaires.

Le mécanisme d'action du Cr(VI) réside dans sa métabolisation, c'est-à-dire la formation d'espèces Cr(V), Cr(IV) et Cr(III). Ces réductions nécessitent du glutathion, du NADH et du NADPH (Connett et Wetterhahn, 1983 ; Wiegand et coll., 1984), mais des protéines à groupement thiol, la cystéine ou l'eau oxygénée peuvent jouer ce rôle redox (Kawanishi et coll., 1986 ; Shi et Dalal, 1990). Étant donné leur nature anionique (charge négative CrO_4^{2-}), les chromates ne réagissent pas directement avec l'ADN. En revanche, il est probable que les produits de réduction Cr(V), Cr(IV) et Cr(III), mais aussi les espèces activées de l'oxygène puissent jouer un rôle de génotoxiques ultimes.

Il semble que des CYP450 soient impliqués dans la production des formes Cr(V) et Cr(III) (Garcia et Jennette, 1981). Les chaînes de transport d'électrons et le complexe ferricytochrome c : O_2 -oxydo réductase activent la réduction du Cr(VI) (Rossi et coll., 1988, 1989). Au cours de la réduction du Cr(VI), des espèces réactives de l'oxygène et du soufre se forment. Si ces mécanismes surviennent au niveau extracellulaire et même intracellulaire à distance des sites cibles, on a une réaction de détoxication, mais s'ils se produisent à proximité du noyau, il s'agit d'un processus toxique et cancérogène (de Flora et Wetterhahn, 1990).

Le Cr(III) finalement produit peut réagir très facilement et se lier aux nucléosides puriques, mais aussi à l'oxygène des riboses et aux groupements phosphates (Wolf et coll., 1989). Des ponts ADN-ADN intra- et interbrins sur l'ADN peuvent se former (Cohen et coll., 1990) entraînant une instabilité de l'ADN. Ces ponts altèrent l'efficacité de l'ADN polymérase (Snow et Xu, 1989) qui peut aussi être inhibée par action directe des ions Cr(VI) surtout au niveau des groupements thiols (Beyersmann et Koster, 1987) ou par action des espèces réactives de l'oxygène libérées (Nishio et Uyeki, 1985).

Le métabolisme et le mécanisme d'action des dérivés du chrome dans la cancérogenèse ne semblent pas faire appel de manière importante à des enzymes pour lesquelles l'influence des génotypes a été rapportée dans les études épidémiologiques. Le fait que la réduction du Cr(VI) en Cr(III) puisse être obtenue à partir de nombreux substrats extra- ou intracellulaires en est une explication possible.

Nickel

Les dérivés du nickel sont très largement utilisés. Les sources d'exposition sont le travail dans les mines, la métallurgie du nickel (où l'on trouve du sous-sulfure Ni_3S_2 et des oxydes comme NiO), la production d'aciers inoxydables et d'aciers au nickel, la fabrication des batteries au nickel, la production et l'usage de catalyseurs, le nickelage électrolytique, le soudage des aciers au nickel et inox, la production de peintures. À côté de ces expositions professionnelles qui se font surtout par voie pulmonaire et éventuellement cutanée, il existe une exposition environnementale autour des sites industriels, ou par l'eau de boisson. Les aliments, en particulier les végétaux en apportent des quantités notables augmentées par l'utilisation d'ustensiles en inox.

Le CIRC a classé les dérivés du nickel dans le groupe 1 des cancérigènes pour l'homme, mais le nickel métal est classé dans le groupe 2B (IARC, 1990). Les dérivés du nickel, en particulier les mattes de nickel, les oxydes, les sulfures et les sels solubles peuvent en effet provoquer des cancers du poumon et des cavités nasales.

Sur le plan métabolique, le nickel qui parvient au niveau pulmonaire a tendance à persister au niveau des poumons. La rétention dépend notamment de la solubilité des composés et du captage cellulaire. La muqueuse nasale peut retenir du Ni pendant de nombreuses années (Torjussen et coll., 1978). Les formes insolubles, après phagocytose par les macrophages, peuvent générer des quantités très importantes d'espèces réactives de l'oxygène, surtout avec le sous-sulfure Ni_3S_2 (Zhong et coll., 1990 ; Huang et coll., 1994), ce qui doit être pris en considération dans les effets toxiques et cancérigènes.

Le mécanisme de la cancérogenèse dépend d'abord de la solubilisation du Ni. Une fois entré dans la cellule, les effets dépendent des doses présentes d'ions Ni^{2+} , quel que soit le produit d'origine (Hansen et Stern, 1984 ; Costa et coll., 1981). La capacité de captage par les cellules est directement corrélée à la capacité des dérivés du nickel à élever les taux intracellulaires. Les structures cristallines de NiS sont accumulées dans les vacuoles cytoplasmiques en périphérie du noyau où il se produit une acidification progressive avec dissolution puis relargage de Ni^{2+} à la périphérie du noyau où ont lieu des interactions préférentielles avec les régions hétérochromatiques. Il se forme alors des complexes ADN-protéines et des cassures de brins d'ADN (Snow et Costa, 1998) (figure 2.17).

Une autre interaction est l'inhibition de la transcription des gènes supresseurs de tumeurs (Lee et coll., 1995) consécutive à la méthylation de l'ADN et aux modifications structurales de la chromatine.

Comme dans le cas du chrome, aucune étude chez l'homme ne s'est intéressée à une éventuelle susceptibilité génétique vis-à-vis de la cancérogénicité des dérivés du nickel.

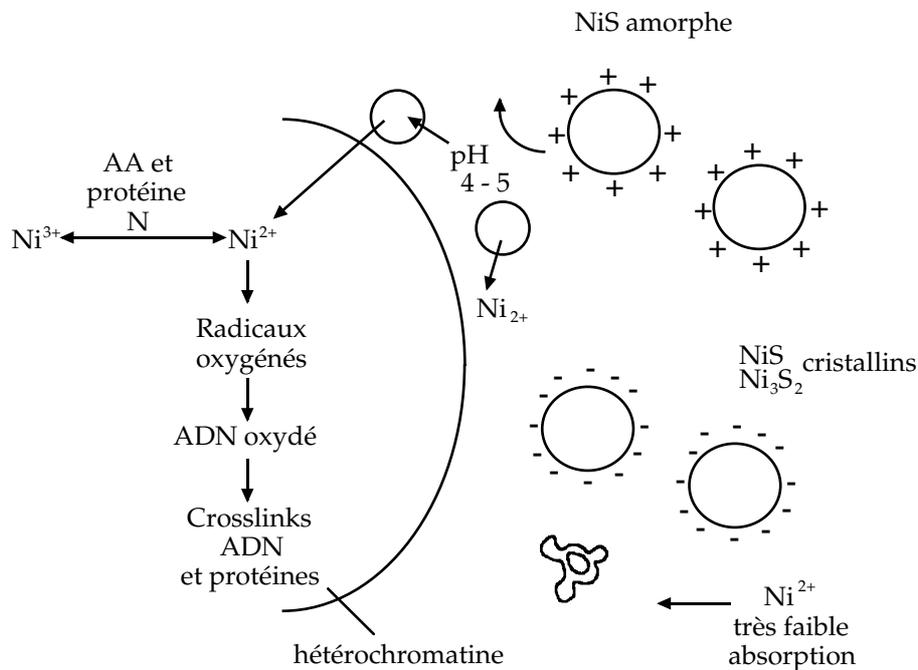


Figure 2.17 : Mécanisme de phagocytose sélective et de dissolution plasmatique des ions Ni²⁺ au noyau et réactifs lors de leur entrée dans le noyau (d'après Snow et Costa, 1998)

En conclusion, le métabolisme des substances organiques s'avère d'une complexité très variable, mettant parfois en compétition plusieurs voies métaboliques. Certaines d'entre elles mettent en jeu jusqu'à six ou sept systèmes enzymatiques, les uns conduisant vers la formation de métabolites inactifs vis-à-vis de la cancérogénicité, les autres formant des métabolites plus ou moins réactifs susceptibles d'interférer avec l'ADN. Il faut donc tenir compte des équilibres entre ces voies métaboliques qui sont régis par la plus ou moins grande activité de ces enzymes, elle-même liée aux génotypes individuels, pour évaluer les risques cancérogènes.

Pour les dérivés minéraux, les enzymes de phase I et de phase II n'interviennent qu'à titre exceptionnel. La cancérogenèse induite par certains d'entre eux est en fait liée aux interactions directes ou indirectes sur l'ADN comme par exemple la formation d'espèces réactives de l'oxygène, la stabilité des protéines environnantes, la formation de pontages ADN-protéines.

BIBLIOGRAPHIE

ALBORES A, CEBRIAN ME, CONNELLY JC, BACH EH, BRIDGE JW. Effects of arsenite on hepatic mixed-function oxidase activity in rats. *Xenobiotica* 1992, **22** : 521-597

ALBORES A, KOROPATNICK J, CHERIAN MG, ZELAZOWSKI AJ. Arsenic induces and enhances rat hepatic metallothionein production *in vivo*. *Chem Biol Interact* 1992, **85** : 124-140

APOSHIAN HV. Arsenic toxicology : does methylation of arsenic species have on evolutionary significance. *Metal Ions Biol Med* 1996, **4** : 399-401

APOSHIAN HV. Biochemical toxicology of arsenic. *Rev Biochem Toxicol* 1989, **10** : 265-269

APOSHIAN HV. Enzymatic methylation of arsenic species and other new approaches to arsenic toxicity. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1997, **37** : 397-419

BENCKO V. Arsenic. In : Genotoxic and carcinogenic metals : environmental and occupational occurrence and exposure. FISHBEIN L, FURST A, MEHLMAN MA, Eds. Princeton, New Jersey ; *Princeton Scientific Publishing* 1986 : 87-126

BEYERSMAN D, KOSTER A. On the role of trivalent chromium in chromium genome toxicity. *Toxicol Environ Chem* 1987, **14** : 11-22

BOND JA. Review of the toxicology of styrene. *Crit Rev Toxicol* 1989, **19** : 227-249

BYCZKOWKI JZ, KULKARNI AP. Lipid peroxidation and benzo(a)pyrene derivative co-oxygenation by environmental pollutants. *Bull Environ Contam Toxicol* 1990, **45** : 633-640

CERNY S, MRAZ J, KLEK J, TICHY M. Effect of ethanol on the urinary excretion of mandelic and phenylglyoxylic acids with human exposure to styrene. *Int Arch Occup Environ Health* 1990, **62** : 243-247

CHANG WC, CHEN SH, WU HL, SY S, MUROCA S, MORITA L. Cytoprotective effect of reduced glutathione in arsenical induced endothelial cell injury. *Toxicology* 1991, **69** : 101-110

COHEN M, LATTA D, COOGAN T, COSTA M. The reactions of metal with nucleic acids. In : Biological effects of heavy metals. FOULKES E, Ed. Boca Raton, Floride, *CRC Press* 1990 : 19-75

COMSTOCK KE, WIDERSTEN M, HAO XY, HENNER WD, MANNERVICK B. A comparison of the enzymatic and physicochemical properties of human glutathione transferase M4-4 and three other human mu class enzymes. *Arch Biochem Biophys* 1994, **311** : 487-495

CONAWAY CC, WHYSNER J, VERNA LK, WILLIAMS GM. Formaldehyde mechanistic data and risk assessment : endogenous protection from DNA adduct formation. *Pharmacol Ther* 1996, **71** : 29-55

CONCHA G, NERMELL B, VAHTER MV. Metabolism of inorganic arsenic in children with chronic high arsenic exposure in northern Argentina. *Environ Health Perspect* 1998, **106** : 355-359

CONNETT PH, WETTERHAHN KE. Metabolims of the carcinogen chromate by cellular constituents structure. *Bond* 1983, **54** : 93-124

CONOLLY RB, ANDJELKOVITCH DA, CASANOVA M. Multidisciplinary iterative examination of the mechanism of formaldehyde carcinogenicity : the basis for better risks assessment. CIIT activities, Research Triangle Park, NC, *Chemical Industry Institute of Toxicology* 1995, **15** : 1-11

COSTA M, SIMMONS-HANSEN J, BEDROSSIAN CWM, BONURA J, CAPRIOLI RM. Phagocytosis, cellular distribution and carcinogenic activity of particulate nickel compounds in tissue culture. *Cancer Res* 1981, **41** : 2868

DE FLORA S, WETTERHAHN KE. Mechanisms of chromium metabolism and genotoxicity. *Life Chem Resp* 1990, **2** : 78-84

DEATON MA, BOWMAN PD, JONES GP, POWANDA MC. Stress protein synthesis in human keratinocytes treated with sodium arsenite, phenyldichloroarsenic and nitrogen mustard. *Fundam Appl Toxicol* 1990, **14** : 471-476

DEWAN A, JANI JP, PATEL PS. Benzidine and its metabolites in the urine of workers exposed to direct black 38. *Arch Environ Health* 1988, **43** : 269-272

DIX TA, MARNETT JL. Metabolism of polycyclic aromatic hydrocarbon derivatives to ultimate carcinogens during lipid peroxidation. *Science* 1983, **221** : 77-79

EASTMOND DA, SMITH MT, IRONS RD. An interaction of benzene metabolites reproduces the myelotoxicity observed with benzene exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 1987, **91** : 85-95

EBERLE G, BARBIN A, LAIB RJ, CIROUSEL F, THOMALE J, BARTSCH H, RAJEWSKI MF. 1-N6-etheno-2' deoxyadenosine and 3-N-etheno 2' deoxycytidine detected by monoclonal antibodies in lung and liver DNA of rats exposed to vinyl chloride. *Carcinogenesis* 1989, **13** : 209-212

FALKNER KC, MCCALLUM GP, CHERIAN MG, BEND JR. Effect of acute sodium arsenite administration on the pulmonary chemical metabolizing enzymes, CYP 450 monooxygenases, NAD(P)H-quinone acceptor oxidoreductase and glutathione S-transferase in guinea pig. Comparison with effect on liver and kidney. *Chem Biol Interact* 1993, **86** : 51-68

FLAMMANG TJ, YAMAZOE Y, BENSON RW. Arachidonic acid-dependent peroxidative activation of carcinogenic arylamines by extrahepatic human tissue microsomes. *Cancer Res* 1989, **49** : 1977-1982

FREDERICK CB, WEISS CC, FLAMMANG TJ, MARTIN CN, KADLUBAR FF. Hepatic N-oxydation, acetyl-transfer and DNA binding of the acetylated metabolites of the carcinogen benzidine. *Carcinogenesis* 1985, **6** : 956-965

GARCIA JD, JENNETTE KW. Electron transport cytochrome P450 system is involved in the microsomal metabolism of the carcinogen chromate. *J Inorg Biochem* 1981, **14** : 281-295

GEORIS B, CARDENAS A, BUCHET JP, LAUWERYS R. Inorganic arsenic methylation by rat tissue slices. *Toxicology* 1990, **63** : 73-84

GRANSTOM E, KUMLIN N. Metabolism of prostaglandins and lipoxygenase products : relevance for eicosanoid assay. In : Prostaglandins and related substances. A practical approach. BENEDETTO RG, MC DONALD-GIBSON RG, NIGAM S, SLATER TF, Eds. Oxford, UK, IRL Press 1987 : 5-27

GUBITS RM, FAIRHURST JL. C-fos mRNA levels are increased by the cellular stressors, heat shock and sodium arsenite. *Oncogene* 1988, 3 : 163-168

GUENGERICH FP, GEIGER LE, HOGY LL, WRIGHT PL. *In vitro* metabolism of acrylonitrile to 2-cyanoethylene oxide, reaction with glutathione, and irreversible binding to proteins and nucleic acids. *Cancer Res* 1981, 41 : 51-56

GUENGERICH FP, KIM DH, IWASAKI M. Role of human cytochrome P-450 II E 1 in the oxidation of many low molecular weight cancer suspects. *Chem Res Toxicol* 1991, 4 : 168-169

GUY GR, CAIRNS J, NG SB, TAN YH. Inactivation of a red-ox-sensitive protein phosphatase during the early events of tumor necrosis factor/interleukine 1 signal transduction. *J Biol Chem* 1993, 258 : 2141-2148

HALLIER E, LANGHOF T, DANNAPPEL D, LEUTBECHER M, SCHRODER K et coll. Polymorphism of glutathione conjugation of methylbromide, ethylene oxide and dichloromethane in blood cells : influence on the induction of sister chromatid exchanges. *Arch Toxicol* 1993, 67 : 173-178

HAMILTON JW, KALTREIDER RC, BAJENOVA OV, IHNAT MA, MCCAFFREY J et coll. Molecular basis for effects of carcinogenic heavy metals on inducible gene expression. *Environ Health Perspect* 1998, 106 : 1005-1015

HANSEN K, STERN RM. Toxicity and transformation of nickel compounds *in vitro*. In : Nickel in the human environment. SUNDERMAN FW, Ed. *IARC Scientific Publication* 1984 : 193-200

HAYES RB, WENFANG B, 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

HENDERSON RF. Species differences in the metabolism of benzene. *Environ Health Perspect* 1996, 104 : 1173-1175

HOBSON J, WRIGHT JL, CHUNG A. Active oxygen species mediate asbestos fiber uptake by tracheal epithelial cells. *FASEB J* 1990, 4 : 3134-3139

HUANG CY, HUANG KL, CHENG TJ, WANG JD, HSIEH LL. The GSTT1 and CYP2E1 genotypes are possible factors causing vinyl chloride induced abnormal liver function. *Arch Toxicol* 1997, 71 : 482-488

HUANG RN, HO JC, YIH LH, LEE TC. Sodium arsenite induces chromosome endoreplication and inhibits protein phosphatase activity in human fibroblasts. *Environ Mol Mutagen* 1995, 25 : 188-196

HUANG X, ZHUANG ZX, FRENKEL K, KLEIN CB, COSTA M. Role of nickel and nickel-mediated reactive oxygen species in the mechanism of nickel carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 1994, 102 : 281-284

IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenesis risks to humans. Overall evaluations of carcinogenicity : an updating of IARC monographs. WHO, *IARC Lyon* 1987, 1-42 (Suppl 7) : 373-376

IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Chromium, nickel and welding. *IARC Lyon* 1990, 40

IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Formaldehyde. *IARC Lyon* 1995, **62** : 217-375

IARC. Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Re-evaluation of some organic chemicals hydrazine and hydrogen peroxide (part one). *IARC Lyon* 1999, **71** : 109-225

JACOBS JM, NICHOLS CE, ANDREW AS, MAREK DE, WOOD SG et coll. Effect of arsenite on induction of CYP 1A, CYP 2B, and CYP 3A in primary cultures of rat hepatocytes. *Toxicol Appl Toxicol* 1999, **157** : 51-59

JAGER JW, OSTROSKI-WEGMAN P. Arsenic : a paradoxal human carcinogen. *Mutat Res* 1997, **386** : 181-184

JOSEPHY PD. Activation of aromatic amines by prostaglandin H synthase. *Free Rad Biol Med* 1989, **6** : 533-540

KANE AB, BOFFETTA P, SARACCI R, WILBURN JD. Mechanisms of fiber carcinogenesis. *IARC Scientific Publications Lyon* 1996, **140**

KAWANISHI S, INOUE S, SANO S. Mechanism of DNA cleavage induced by sodium chromate (VI) in the presence of hydrogen peroxide. *J Biol Chem* 1986, **261** : 5952-5958

KEDDERIS GL, BATRA R. Species differences in the hydrolysis of 2-cyanoethylene oxide, the epoxide metabolite of acrylonitrile. *Cancerogenesis* 1993, **14** : 685-689

KEDDERIS GL, BATRA R, KOOP DR. Epoxidation of acrylonitrile by rat and human cytochromes P450. *Chem Res Toxicol* 1993a, **6** : 866-871

KEDDERIS GL, SUMNER SJC, HELD SD, BATRA R, TURNER MJJ, ROBERTS AE, FENELL TR. Dose dependent urinary excretion of acrylonitrile metabolites by rats and mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 1993b, **120** : 288-297

KEYSE SM, TYRRELL RM. Heme oxygenase is the major 32-kDa stress protein induced in human skin fibroblasts by UV-A radiation, hydrogen peroxide and sodium arsenite. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989, **85** : 99-103

KOOP DR, LAETHEM CL, SCHNIER GG. Identification of ethanol-inducible P450 isoenzyme 3a(P450IIE1) as a benzene and phenol hydroxylase. *Toxicol Appl Pharmacol* 1989, **98** : 278-288

KRAUSE RJ, ELFARRA AA. Oxydation of butadiene monoxide to meso- and (±) diepoxybutane by c-DNA-expressed human cytochrome P450s and by mouse, rat and human liver microsomes : evidence for preferential hydration of meso-diepoxybutane in rat and human liver microsomes. *Arch Biochem Biophys* 1997, **337** : 176-184

LAWLEY PD. Some chemical aspects of dose-response relationships in alkylation mutagenesis. *Mutat Res* 1974, **23** : 283-295

LAWRENCE RM, SWEETMAN GMA, TAVARES R, FARMER PB. Synthesis and characterisation of peptide adducts for use in monitoring human exposure to acrylonitrile and ethylene oxide. *Teratog Carcinog Mutag* 1996, **16** : 139-148

LEE Y, KLEIN C, KARGALIN B. Carcinogenic nickel silences gene expression by chromatin condensation and DNA methylation. A new model for epigenetic carcinogens. *Mol Cell Biol* 1995, **15** : 2547-2557

- LI JH, BILLING PC, KENNEDY AR. Induction of oncogen expression by sodium arsenite in C3H/10T1/2 cells : inhibition of c-myc expression by the Bowman-Berik protease inhibitor. *Cancer J* 1992, **5** : 354-358
- LI JH, ROSSMANN TG. Inhibition of DNA ligase activity by arsenite : a possible mechanism of its comutagenesis. *Mol Toxicol* 1989, **2** : 1-9
- LOPEZ S, MIYASHITA Y, SIMONS SS. Structurally based selective interaction of arsenite with steroid receptors. *J Biol Chem* 1990, **265** : 16039-16042
- MARAFANTE E, VATER M, ENVOI J. The role of the methylation in the detoxication of arsenate in the rabbit. *Chem Biol Interact* 1985, **56** : 225-228
- MATHISON BH, TAYLOR ML, BOGDANFFY MS. Dimethyl sulfate uptake and methylation of DNA in rat respiratory tissues following acute inhalation. *Fundam Appl Toxicol* 1995, **28** : 255-263
- MONTICELLO TM, MILLER FJ, MORGAN KT. Regional increases in rat nasal epithelial cell proliferation following acute and subchronic inhalation of formaldehyde. *Toxicol Appl Pharmacol* 1991, **111** : 409-421
- MONTICELLO TM, SWENBERG JA, GROSS EA. Correlation of regional and non-linear formaldehyde-induced nasal cancer with proliferating populations of cells. *Cancer Res* 1996, **56** : 1012-1022
- MOSSMAN BT, EASTMAN A, LANDESMAN JM, BRESNIK E. Effects of crocidolite and chrysotile asbestos on cellular uptake and metabolism of benzo(a)pyrene in hamster tracheal epithelial cells. *Environ Health Perspect* 1983, **51** : 331-335
- MÜLLER M, KRAMER A, ANGERER J, HALLIER E. Ethylene oxide-protein adduct formation in humans : influence of glutathione-S-transferase polymorphisms. *Int Arch Occup Environ Health* 1998, **71** : 499-502
- NAKAJIMA T, ELOVAARA E, GONZALES FJ, GELBOIN FJ, VAINO H, AYOAMA T. Characterization of the human cytochrome P450 isoenzymes responsible for styrene metabolism. In : Butadiene and styrene : assessment of health hazards. SORSA M, PELTONEN K, VAINO H, HEMMINKI K, Eds. *IARC Scientific Publications Lyon* 1993, **127** : 101-108
- NISHIO A, UYEKI EM. Inhibition of DNA synthesis by chromium compounds. *J Toxicol Environ Health* 1985, **15** : 237-244
- PELIN K, HIRVONEN A, TAAVITSAINEN M, LINNAINMAA K. Cytogenetic response to asbestos fibers in cultured human primary mesothelial cells from 10 different donors. *Mut Res* 1995, **334** : 225-233
- PETER H, BOLT HM. Irreversible protein binding of acrylonitrile. *Xenobiotica* 1981, **11** : 51-56
- PHILIPPS DH, FARMER PB. Evidence for DNA and protein binding by styrene and styrene oxide. *Crit Rev Toxicol* 1994, **24** : S1, S35-S46
- REHN L. Blasengeschwülste bei Fuchsin Arbeitern. *Ark Klin Chir* 1895, **50** : 588
- ROGACZEWSKA T, PIOTROWSKI J. Routes of acrylonitrile absorption in man. *Med Pr* 1968, **19** : 349-353
- ROSSI SC, GORMAN N, WETTERHAHN KE. Mitochondrial reduction of the carcinogen chromate : formation of chromium(V). *Chem Res Toxicol* 1988, **1** : 101-107

ROSSI SC, GORMAN N, WETTERHAHN KE. Mitochondrial reduction of the carcinogen chromate by mitochondrial electron transport chain complexes. *Carcinogenesis* 1989, **10** : 913-920

ROTHMAN N, BHATNAGAR VK, HAYES RB, ZENSER TV, KASHYAP SK et coll. The impact of interindividual variation in NAT2 activity on benzidine urinary metabolites and urothelial DNA adducts in exposed workers. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, **93** : 5084-5089

ROTHMAN N, SMITH MT, HAYES RB, TRAVER RD, HOENER B et coll. Benzene poisoning, a risk factor for hematological malignancy, is associated with the NQO1 609C-- > T mutation and rapid fractional excretion of chlorzoxazone. *Cancer Res* 1997a, **57** : 2839-2842

ROTHMAN N, TALASKA G, HAYES RB, BHATNAGAR VK, BELL DA et coll. Acidic urine pH is associated with elevated levels of free urinary benzidine and N-acetylbenzidine and urothelial cell DNA adducts in exposed workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997b, **6** : 1039-1042

SARDANA MK, DRUMMOND GS, SASSA S, KAPPAS A. The potent heme oxygenase inducing action of arsenic and parasiticidal arsenicals. *Pharmacology* 1981, **23** : 247-253

SAVELA K, HESSO A, HEMMINKI K. Characterization of reaction products between styrene oxide and deoxynucleosides and DNA. *Chem Biol Interact* 1986, **60** : 235-246

SCIARINI LJ, MEIGS JW. The biotransformation of benzidine. II. Studies in mouse and men. *Arch Environ Health* 1961, **2** : 423-428

SCOTT N, HATTELID KM, MCKENZIE NE, CARTER DE. Reactions of arsenic (III) and arsenic (V) species with glutathion. *Chem Res Toxicol* 1993, **6** : 102-106

SEATON MJ, FOLLANSBEE MH, BOND JA. Oxydation of 1,2-epoxy-3-butene to 1,2,3,4 diepoxybutane by c-DNA-expressed human cytochromes P450 2E1 and 3A4 and human, mouse and rat liver microsomes. *Carcinogenesis* 1995, **16** : 2287-2293

SELZER RR, ELFARRA AA. Synthesis and biochemical characterization of N1-, N2-, N7-guanosine adducts of butadiene monoxide. *Chem Rev Toxicol* 1996, **9** : 126-132

SHI X, DALAL NS. On the hydroxy radical formation between hydrogen peroxide and biological generated chromium (V) species. *Arch Biochem Biophys* 1990, **277** : 342-350

SMITH MT, YAGER JW, STEINMETZ KL, EASTMOND DA. Peroxidase-dependent metabolism of benzene's phenolic metabolites and its potential role in benzene toxicity and carcinogenicity. *Environ Health Perspect* 1989, **82** : 23-29

SNOW ET, COSTA M. Nickel toxicity and carcinogenesis. In : Environmental and occupational medicine, ROM.W.N. Lippincott-Raven, Philadelphia USA 1998 : 1057-1064

SNOW ET, XU LS. Effects of chromium (III) on DNA replication *in vitro*. *Biol Trace Elem Res* 1989, **21** : 61-71

SNYDER R, HEDLI CC. An overview of benzene metabolism. *Environ Health Perspect* 1996, **104** : 1165-1171

- SORSA M, OSTERMAN-GOLKAR S, PELTONEN K, SAARIKOSKI ST, SRAM R. Assessment of exposure to butadiene in the process industry. *Toxicology* 1996, **113** : 77-83
- SUMMER SJ, FENNELL TR. Review of the metabolic fate of the styrene. *Crit Rev Toxicol* 1994, **24** : S1, S11-S33
- SWENBERG JA, FEDTKE N, CIROUSEL F, BARBIN A, BARTSCH H. Etheno adducts formed in DNA of vinyl chloride-exposed rats are highly persistent in liver. *Carcinogenesis* 1992, **13** : 727-729
- TAN KH, MEYER DJ, COLES B, KETTERER B. Thymine hydroperoxide, a substrate for rat Se-dependant glutathione peroxidase and glutathion transferase isoenzymes. *FEBS Lett* 1986, **207** : 231-233
- TITENKO-HOLLAND N, LEVINE AJ, SMITH MT. Quantification of epithelial cell micronuclei by fluorescence in hybridization (FISH) in mortuary science students exposed to formaldehyde. *Mutat Res* 1996, **371** : 237-248
- TORJUSSEN W, HAUG F, ANDERSEN I. Concentration and distribution of heavy metals in nasal mucosa of nickel exposed workers and of controls, studied with atomic absorption spectrometry and with Timms' sulphide silver method. *Acta Otolaryngol* 1978, **86** : 449-463
- UUSKULA M, JARVENTAUS H, HIRVONEN A, SORSA M, NORPPA H. Influence of GSTM1 genotype on sister chromatid exchange induction by styrene-7,8-oxide and 1,2-epoxy-3-butene in cultured human lymphocytes. *Carcinogenesis* 1995, **16** : 947-950
- VAN BLADEREN PJ, DELBRESSINE LPC, HOOGETERP JJ, BEAUMONT HGM, BREIMER DD et coll. Formation of mercapturic acids from acrylonitrile, crotonitrile, and cinnamionitrile by direct conjugation and *via* an intermediate oxidation process. *Drug Metabol Disp* 1981, **9** : 246-249
- VEGA L, GONSEBLATT ME, OSTROWSKI-WEGMAN P. Aneugenic effect of sodium arsenite on human lymphocytes *in vitro* : an individual susceptibility effect detected. *Mutat Res* 1995, **334** : 365-373
- WHITLOCK JP. Induction of cytochrome P450 1A1. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999, **39** : 103-125
- WIEGAND HJ, OTTENWALDER H, SOLT HM. The reduction of chromium (VI) to chromium (III) by glutathione : an intracellular redox pathway in the metabolism of the carcinogen chromate. *Toxicology* 1984, **33** : 341-348
- WOLF T, KASERMANN R, OTTENWALDER H. Molecular interaction of different chromium species with nucleotides and nucleic acids. *Carcinogenesis* 1989, **10** : 655-659
- WOLFS P, DUTRIEUX M, SCAILTEUR V, HAXHE JJ, ZUMOFEN M, LAUWERYS R. Monitoring of workers exposed to ethylene oxide in a plant distributing sterilizing gases and in units for sterilizing medical equipment. *Arch Mal Prof* 1983, **44** : 321-328
- YANG LL, KOURI RE, CURREN RD. Xeroderma pigmentosum fibroblasts are more sensitive to asbestos fibers than are normal human fibroblasts. *Carcinogenesis* 1984, **5** : 291-294
- ZALMA R, BONNEAU L, GUIGNARD J, PEZERAT H. Formation of oxyradicals by oxygen reduction arising from the surface activity of asbestos. *Can J Chem* 1987, **65** : 2338-2341

ZENSER TV, MATTAMAL MB, ARMBRECHT MJ, DAVIS BB. Benzidine binding to nucleic acids mediated by the peroxidative activity of prostaglandine endoperoxide synthetase. *Cancer Res* 1980, **40** : 2839-2845

ZHONG Z, TROLL W, KOENIG K, FRENKEL K. Carcinogenic sulfide salts of nickel and cadmium induce H₂O₂ formation by human polymorphonuclear leukocytes. *Cancer Res* 1990, **50** : 5764-5770

3

Polymorphismes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques, tabac et cancer : bilan des données épidémiologiques

Les cancers liés au tabac sont essentiellement les cancers du poumon, des voies aéro-digestives supérieures (VADS) et de la vessie. En France, le cancer du poumon est de loin celui qui entraîne le plus grand nombre de décès chez l'homme (25 % des décès par cancer en 1995) ; les cancers des VADS (cavité buccale, pharynx, larynx, œsophage) représentent 13 % des décès par cancer et le cancer de la vessie environ 4 % (Ménégoz et Chérié-Challine, 1997). Chez la femme, les cancers du poumon, des VADS et de la vessie représentent respectivement 6 %, 9 % et 2 % des décès par cancer.

À niveau égal de consommation de tabac, certains fumeurs développeront ces types de cancers et d'autres n'en seront jamais atteints. Des facteurs génétiques pourraient expliquer cette différence de risque vis-à-vis de l'exposition au tabac. Certains de ces facteurs peuvent être étudiés grâce à l'analyse du polymorphisme de gènes codant les enzymes impliquées dans le métabolisme des cancérogènes. Ces polymorphismes peuvent être étudiés aisément en population par des tests de génotypage, déterminant chez un individu l'assortiment des allèles (génotype) du gène codant l'enzyme d'intérêt ou par des tests de phénotypage (en mesurant l'activité enzymatique d'un individu, *in vivo* grâce à l'étude pharmacocinétique de médicaments traceurs spécifiques, ou *in vitro* sur les lymphocytes). Certaines difficultés sont inhérentes aux tests de phénotypage : en particulier, l'activité enzymatique peut être modifiée par la prise concomitante de médicaments faisant intervenir dans leur métabolisme la même enzyme que celle impliquée dans celui du médicament traceur, ou par des difficultés expérimentales pour les tests *in vitro*. Plusieurs polymorphismes génétiques sont à l'heure actuelle bien identifiés et leurs effets sur les risques de cancer ont fait l'objet d'un certain nombre d'études épidémiologiques.

Polymorphismes génétiques et cancers liés au tabac

Les associations potentielles entre certains cancers et les polymorphismes génétiques des cytochromes P450 CYP1A1, 1A2, 2D6 et 2E1, des glutathion S-transférases GSTM1 et GSTT1, et des N-acétyltransférases NAT1 et NAT2 ont été récemment évaluées dans une monographie scientifique du Centre international de recherche sur le cancer (d'Errico et coll., 1999). Pour chaque association, les auteurs ont effectué une méta-analyse des études épidémiologiques publiées jusqu'en mai 1997, basée sur des *odds ratio* (OR) publiés ou recalculés à partir des données de chaque étude. L'association entre un polymorphisme spécifique et une localisation de cancer, évaluée en combinant l'ensemble des études, est exprimée par un « méta-OR » et un intervalle de confiance à 95 %. Les caractéristiques des études cas-témoins évaluant les associations entre ces polymorphismes et les cancers du poumon, de la vessie et du larynx (cancers les plus fréquemment étudiés) sont présentées dans les tableaux 3.I à 3.III.

Cancer du poumon et polymorphisme du gène *CYP1A1*

La prévalence du polymorphisme *MspI* (présent dans les allèles *CYP1A1*2A* et *CYP1A1*2B*) diffère selon les populations : chez les Asiatiques, environ 10 % des individus sont homozygotes pour l'allèle variant ou allèle modifié (MM) et 40 % sont hétérozygotes, alors que ces fréquences sont respectivement d'environ 0,5-5 % et 20 % dans les autres populations. Les risques de cancer du poumon ont donc été estimés pour les homozygotes pour l'allèle variant (MM) par rapport aux hétérozygotes et homozygotes pour l'allèle sauvage ou *wild-type* (WM + WW) chez les Asiatiques, et pour les (MM + WM) *versus* WW dans les autres populations.

Populations asiatiques

L'effet de ce polymorphisme sur le risque de cancer du poumon a été évalué dans 5 études cas-témoins (voir d'Errico et coll., 1999 pour références). Quatre de ces études ont inclus des cas incidents et toutes ont inclus des témoins sains. Les informations concernant l'exposition au tabac étaient disponibles pour les cas et les témoins dans 4 études. L'histologie a été prise en compte dans l'ensemble des études. Enfin, une seule étude avait une puissance ≥ 80 % (pour un OR ≥ 2 et $\alpha = 0,05$) pour détecter une différence de risque chez les MM par rapport aux WM + WW.

Globalement, le génotype MM est associé à une augmentation de risque de cancer du poumon [méta-OR = 1,73 (1,30-2,31)], en particulier pour les carcinomes épidermoïdes [4 études, méta-OR = 2,08 (1,44-3,01)] et les carcinomes à petites cellules [4 études, méta-OR = 1,82 (1,02-3,26)]. Le risque varie selon l'intensité de l'exposition au tabac : il est égal à 2,41 (1,32-4,41) chez les petits fumeurs et proche de 1 chez les grands fumeurs.

Tableau 3.1 : Caractéristiques des études épidémiologiques sur le cancer du poumon et certains polymorphismes génétiques (d'après d'Errico et coll., 1999)

Polymorphisme génétique	Nombre d'études	Population	Cas	Témoins	Exposition	Covariables	Puissance (%)
<i>CYP1A1</i>							
<i>MspI</i>	10	Non asiatique	Incidents (9) Prévalents (1)	Sains (6)	Tabac : Cas et témoins (4), cas (3) Professions (3)	Âge (4), sexe (5), ethnique (10), histologie (10), thérapie (2)	> 80 (3)
	5	Asiatique	Incidents (4)	Sains (5)	Tabac : Cas et témoins (4) Professions (1)	Sexe (1), histologie (5), thérapie (0)	> 80 (1)
Exon 7	5	Non asiatique	Incidents (5)	Sains (2)	Tabac : Cas et témoins (2), cas (1) Professions (2)	Âge (3), sexe (4), ethnique (5), histologie (4), thérapie (1)	> 80 (0)
	3	Asiatique	Incidents (3)	Sains (3)	Tabac : Cas et témoins (2) Professions (1)	Sexe (1), ethnique (3), histologie (3), thérapie (0)	> 80 (0)
AHH	17	Caucasienne (6), asiatique (3), mixte (1), ? (7)	Incidents (10) Prévalents (7)	Sains (7)	Tabac : Cas et témoins (7)	Âge (4), sexe (1), ethnique (10), histologie (3), thérapie (8)	
<i>CYP2D6</i> ¹	16	Caucasienne (15), mixte (1)	Incidents (9) Prévalents (7)	Sains (9)	Tabac : Cas et témoins (9), cas (1) Professions (5), alcool (1)	Âge (7), sexe (6), ethnique (16), histologie (14), thérapie (8)	> 80 (0)
<i>CYP2E1</i>							
<i>DraI</i>	4	Caucasienne (2) asiatique (1), mixte (1)	Incidents (2)	Sains (3)	Tabac : Cas et témoins (2), cas (1) Amiante (1)	Âge (1), sexe (1), ethnique (4), histologie (3), thérapie (1)	> 80 (1)
<i>RsaI/PstI</i>	7	Caucasienne (1), asiatique (2), mixte (3), ? (1)	Incidents (5)	Sains (5)	Tabac : Cas et témoins (6) Amiante (1)	Âge (3), sexe (4), ethnique (6), histologie (4), thérapie (2)	> 80 (2)
<i>GSTM1</i> ²	22	Caucasienne (13), asiatique (6), ? (3)	Incidents (18) Prévalents (4)	Sains (18)	Tabac : Cas et témoins (15) Professions (4), alcool (1)	Âge (9), sexe (11), histologie (14), ethnique (19), thérapie (5)	> 80 (11)
<i>GSTT1</i>	2	Caucasienne (1), ? (1)	Incidents (2)	Sains (1)	Tabac : Cas et témoins (2)	Âge (1), sexe (1), ethnique (1), histologie (1), thérapie (1)	> 80 (0)
<i>NAT2</i> ³	6	Caucasienne (4) asiatique (1)	Incidents (3) Prévalents (3)	Sains (4)	Tabac : Cas et témoins (2), cas (2)	Âge (3), ethnique (6), histologie (6), thérapie (2)	> 80 (3)

CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; AHH : *aromatic hydrocarbon hydroxylase* ; GST : glutathion S-transférase ; NAT : N-acétyl transférase

¹ Études phénotypiques (7), études génotypiques (9) ; ² Études phénotypiques (3), études génotypiques (19) ; ³ Études phénotypiques (2), études génotypiques (4) ; (n) : nombre d'études

Tableau 3.II : Caractéristiques des études épidémiologiques sur le cancer de la vessie et certains polymorphismes génétiques (d'après d'Errico et coll., 1999)

Polymorphisme génétique	Nombre d'études	Population	Cas	Témoins	Exposition	Covariables	Puissance (%)
<i>CYP1A1</i>							
<i>MspI</i> Exon 7	1	Caucasienne	Incidents et prévalents	Hôpitaux	Tabac : cas et témoins Professions	Âge, sexe, ethnologie, histologie	96,2 64,7
AHH	1	Caucasienne	Prévalents	Sains	-	Ethnie	19,6
<i>CYP2D6</i> ¹	9	Caucasienne (5), asiatique (2), ? (1)	Incidents (1) Prévalents (8)	Sains (4)	Tabac : cas et témoins (4) Professions (4), alcool (2)	Âge (4), sexe (5), ethnologie (8), histologie (5), thérapie (4)	> 80 (0)
<i>CYP2E1</i>							
<i>DraI</i>	1	Caucasienne	Incidents et prévalents	Hôpitaux	Tabac : cas et témoins Professions	Âge, sexe, ethnologie, histologie	88,6
<i>RsaI/PstI</i>	2	Caucasienne (2)	Incidents et prévalents (1) Prévalents (1)	Sains (1)	Tabac : cas et témoins (1) Professions (1)	Âge (1), sexe (1), ethnologie (2), histologie (1), thérapie (0)	> 80 (0)
<i>GSTM1</i> ²	12	Caucasienne (9), asiatique (3), ? (2)	Incidents et prévalents (5) Prévalents (7)	Sains (8)	Tabac : cas et témoins (5), cas (2) Professions (4)	Âge (5), sexe (4), ethnologie (11), histologie (7), thérapie (1)	> 80 (5)
<i>GSTT1</i>	2	Caucasienne (2)	Incidents (1) Prévalents (1)	Sains (1)	Tabac : cas et témoins (1), cas (1)	Âge (1), sexe (1), ethnologie (2), histologie (1), thérapie (0)	> 80 (1)
<i>NAT2</i> ³	16	Caucasienne (13), asiatique (3)	Incidents et prévalents (3) Prévalents (13)	Sains (8)	Tabac : cas et témoins (5), cas (5) Professions (6), alcool (1)	Âge (9), sexe (8), ethnologie (16), histologie (8), thérapie (9)	> 80 (3)

CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; AHH : *aromatic hydrocarbon hydroxylase* ; GST : glutathion *S*-transférase ; NAT : *N*-acétyl transférase

¹ Études phénotypiques (4), études génotypiques (4) ; ² Études phénotypiques (1), études génotypiques (11) ; ³ Études phénotypiques (12), études génotypiques (4) ; (n) : nombre d'études

Tableau 3.III : Caractéristiques des études épidémiologiques sur le cancer du larynx et certains polymorphismes génétiques (d'après d'Errico et coll., 1999)

Polymorphisme génétique	Nombre d'études	Population	Cas	Témoins	Exposition	Covariables	Puissance (%)
<i>CYP1A1</i>							
<i>MspI</i>	1	Caucasienne	Prévalents	Sains	-	Ethnie	62,8
AHH	2	Caucasienne (1), ? (1)	Prévalents (2)	Sains (2)	Tabac : cas (1)	Âge (2), ethnie (1)	> 80 (0)
<i>CYP2D6</i> ¹	2	Caucasienne (2)	Incidents (1) Prévalents (1)	Sains (1)	Tabac : cas et témoins (2)	Âge (1), sexe (1), ethnie (2), histologie (2), thérapie (1)	> 80 (0)
<i>CYP2E1</i>							
<i>RsaI/PstI</i>	1	Caucasienne	Prévalents	Sains	Tabac : cas et témoins alcool	Ethnie, histologie	
<i>GSTM1</i> ²	4	Caucasienne (2), asiatique (1), mixte (1)	Incidents (2)	Sains (4)	Tabac : cas et témoins (2)	Âge (2), sexe (1), ethnie (3), histologie (3), thérapie (0)	> 80 (1)
<i>GSTT1</i>	2	Caucasienne (1), mixte (1)	Incidents (1) Prévalents (1)	Sains (2)	-	Ethnie (1)	> 80 (0)
<i>NAT2</i> ³	1	Caucasienne	Incidents	Hôpitaux	-	Ethnie	95,8

CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; AHH : *aromatic hydrocarbon hydroxylase* ; GST : glutathion S-transférase ; NAT : N-acétyl transférase

¹ Études phénotypiques (1), études génotypiques (1) ; ² Études phénotypiques (1), études génotypiques (3) ; ³ Étude génotypique ; (n) : nombre d'études

Autres populations

Au total, 10 études cas-témoins sur le polymorphisme *MspI* ont été réalisées (voir d'Errico et coll., 1999 pour références). Toutes ces études sauf une ont inclus des cas incidents et un groupe de témoins sains a été inclus dans 6 études. Les informations concernant l'exposition au tabac n'étaient disponibles à la fois pour les cas et les témoins que dans 4 études et pour les cas seulement dans 3 études. Les covariables prises en compte étaient l'ethnie (10 études), l'âge (4 études), le sexe (5 études) et l'histologie (10 études). Trois études avaient une puissance $\geq 80\%$ (pour un $OR \geq 2$ et $\alpha = 0,05$) pour détecter une différence de risque chez les MM + WM par rapport aux WW.

Globalement, le risque associé aux génotypes MM + WM n'est pas significativement augmenté [méta-OR = 1,05 (0,87-1,28)]. Ce polymorphisme pourrait être associé à un risque un peu plus élevé pour les carcinomes épidermoïdes [7 études, méta-OR = 1,26 (0,95-1,66)] et chez les petits fumeurs [3 études, méta-OR = 1,51 (0,72-3,15)].

Cancer du poumon et activité AHH (*aryl hydrocarbon hydroxylase*)

Plusieurs auteurs ont recherché une association entre l'activité AHH, dépendante du CYP1A1, et les polymorphismes génétiques des gènes *CYP1A1* et *AhR* (*aryl hydrocarbon receptor*). À l'heure actuelle, les variations d'activité AHH ne semblent pas être liées à ces polymorphismes.

Au total, l'activité AHH a fait l'objet de 17 études cas-témoins sur le cancer du poumon (voir d'Errico et coll., 1999 pour références). L'origine ethnique des individus n'était pas précisée dans 7 de ces études. Dix études ont inclus des cas incidents et 7 études comportaient un groupe de témoins sains. L'exposition au tabac chez les cas et chez les témoins a été recueillie dans 7 études. Les covariables prises en compte étaient l'âge (4 études), le sexe (1 étude), l'ethnie (10 études) et l'histologie (3 études). Les médicaments administrés ont été précisés dans 8 études.

Dans 11 études, une augmentation significative du risque associé au phénotype inductible a été observée, suggérant ainsi l'existence d'une association entre l'activité AHH et le cancer du poumon.

Cancer du poumon et polymorphisme du gène *CYP2D6*

Il existe de larges variations interindividuelles du métabolisme de la débrisoquine (médicament anti-hypertenseur), dépendant du cytochrome P450D6, permettant de classer les individus en métaboliseurs lents (*poor metabolizers*, PM) ou métaboliseurs rapides (*extensive metabolizers*, EM) selon leur capacité d'hydroxylation de ce médicament. Ce polymorphisme génétique est caractérisé par la faible capacité à métaboliser la débrisoquine chez 5 % à 10 % des sujets d'origine caucasienne.

Le polymorphisme du gène *CYP2D6* a fait l'objet de 16 études cas-témoins sur le cancer du poumon (voir d'Errico et coll., 1999 pour références). Toutes les études sauf une ont été réalisées dans des populations caucasiennes. Des cas prévalents ont été inclus dans 7 d'entre elles. Plus de la moitié des études comportent des témoins sains (9 études) et utilisent des techniques de phénotypage (9 études). Les covariables prises en compte étaient l'ethnie (16 études), l'âge (7 études), le sexe (6 études) et l'histologie (14 études). Les informations concernant l'exposition au tabac n'étaient disponibles à la fois pour les cas et les témoins que dans 9 études et pour les cas seulement dans 1 étude. Les traitements médicamenteux administrés ont été recueillis dans 8 études. Enfin, sur les 15 études pour lesquelles un calcul de puissance a pu être effectué, aucune n'avait une puissance $\geq 80\%$ (pour un $OR \geq 2$ et $\alpha = 0,05$) pour détecter une différence de risque entre les métaboliseurs rapides (EM) et intermédiaires (IM) par rapport aux métaboliseurs lents (PM).

Le risque associé au phénotype/génotype (EM + IM) était supérieur à 1 dans 12 des 16 études réalisées [méta-OR = 1,26 (1,01-1,58)]. Les résultats diffèrent selon les techniques utilisées : les études phénotypiques mettent en évidence une augmentation de risque associée au phénotype métaboliseur rapide [8 études, méta-OR = 1,33 (0,98-1,80)] alors qu'aucune association n'est observée dans les études génotypiques [7 études, méta-OR = 1,10 (0,79-1,55)]. L'effet du phénotype EM sur le risque de cancer n'est pas significativement modifié par l'intensité de l'exposition au tabac (4 études, OR = 0,75 (0,37-1,50) chez les petits fumeurs et OR = 1,13 (0,56-2,28) pour les grands fumeurs). Enfin, chez les fumeurs, le risque semble diminuer pour les adénocarcinomes [3 études, méta-OR = 0,51 (0,26-1,00)] et augmenter pour les carcinomes épidermoïdes ou à petites cellules [3 études, méta-OR = 1,52 (0,71-3,27)].

Cancer du poumon et polymorphisme du gène *GSTM1*

Au total, 22 études cas-témoins ont été publiées (voir d'Errico et coll., 1999 pour références). La majorité de ces études inclut des cas incidents (18 études) et au moins un groupe de témoins sains (18 études). L'exposition au tabac n'a pas été systématiquement recueillie. Cette information n'était disponible à la fois pour les cas et les témoins que dans 15 études. Les covariables les plus souvent prises en compte dans l'analyse étaient l'ethnie, l'âge, le sexe et l'histologie. Enfin, seules 11 études avaient une puissance statistique d'au moins 80 % pour détecter un risque de cancer du poumon associé à la délétion du gène *GSTM1* au moins égal à 2 ($\alpha = 0,05$).

Globalement, une faible augmentation du risque de cancer du poumon pourrait être associée à la délétion du gène *GSTM1* [méta-OR = 1,34 (1,21-1,48)]. Chez les Caucasiens, les risques de cancer sont pour la plupart proches de 1 [13 études, méta-OR = 1,21 (1,06-1,39)]. Chez les Asiatiques, les résultats sont moins hétérogènes et l'augmentation de risque de cancer du poumon est plus importante [6 études, méta-OR = 1,45 (1,23-1,70)], en particulier pour

les carcinomes épidermoïdes et les carcinomes à petites cellules [méta-OR = 1,66 (1,29-2,12)]. Enfin, l'effet du polymorphisme *GSTM1* pourrait être plus marqué chez les grands fumeurs [méta-OR = 1,98 (1,41-2,78)] que chez les petits fumeurs [méta-OR = 1,24 (0,87-1,77)].

Cancer du poumon et autres polymorphismes

Le risque de cancer du poumon ne semble pas être associé au polymorphisme du gène *NAT2*. Les résultats des 5 études publiées (voir d'Errico et coll., 1999 pour références) sont en fait contradictoires : une augmentation du risque chez les « acétyleurs lents » est suggérée dans trois études et à l'inverse une diminution du risque est rapportée dans 2 autres études.

Une diminution du risque de cancer, non significative, est suggérée chez les individus porteurs de l'allèle variant *CYP2E1 RsaI/PstI* ou *CYP2E1*5B* [7 études, méta-OR pour les génotypes WM + MM = 0,82 (0,67-1,01), en particulier pour les carcinomes épidermoïdes ou à petites cellules : méta-OR = 0,73 (0,50-1,06)]. Le polymorphisme *DraI* (*CYP2E1*6*) ne semble pas être associé au cancer du poumon [4 études, méta-OR = 1,04 (0,73-1,44)] pour les génotypes WM + MM) (voir d'Errico et coll., 1999 pour références).

Enfin, les données concernant les polymorphismes des gènes *CYP1A2*, *GSTM3*, *GSTT1* et *NAT1* sont à l'heure actuelle insuffisantes pour permettre une évaluation de leurs effets sur le risque de cancer du poumon.

Cancer de la vessie et polymorphisme du gène *CYP2D6*

Le polymorphisme du gène *CYP2D6* a fait l'objet de 9 études cas-témoins sur le cancer de la vessie (voir d'Errico et coll., 1999 pour références). Toutes ces études sauf 1 incluent uniquement des cas prévalents. Quatre études comportent au moins un groupe de témoins sains et 5 études utilisent des techniques de phénotypage. Les informations concernant l'exposition au tabac n'étaient disponibles pour les cas et les témoins que dans 4 études. Les covariables prises en compte dans l'analyse étaient l'ethnie (8 études), l'âge (4 études), le sexe (5 études) et l'histologie (5 études). Les traitements médicamenteux administrés ont été évalués dans 4 études. Enfin, sur les 8 études pour lesquelles un calcul de puissance a pu être effectué, aucune n'avait une puissance $\geq 80\%$ (pour un OR ≥ 2 et $= 0,05$) pour détecter une différence de risque entre les métaboliseurs homozygotes rapides (EM) et hétérozygotes (IM) par rapport aux métaboliseurs homozygotes lents (PM).

Aucune association n'a été mise en évidence entre le cancer de la vessie et le polymorphisme du gène *CYP2D6* sur l'ensemble des études [méta-OR = 1,12 (0,77-1,64)]. Ce résultat n'est modifié ni chez les Caucasiens [5 études, méta-OR = 1,14 (0,78-1,69)], ni chez les Asiatiques [2 études, méta-OR = 0,65 (0,09-4,61)], ni dans les études génotypiques [4 études, méta-OR = 1,03 (0,68-1,56)].

Cancer de la vessie et polymorphisme du gène *GSTM1*

Au total, 12 études cas-témoins ont été publiées (voir d'Errico et coll., 1999 pour références). Sept de ces études incluent uniquement des cas prévalents et cinq autres à la fois des cas prévalents et des cas incidents. La majorité des études comporte au moins un groupe de témoins sains (8 études). Les informations concernant l'exposition au tabac n'étaient disponibles que dans 7 études (à la fois pour les cas et les témoins dans 5 études, pour les cas seulement dans 2 autres études). Les covariables prises en compte dans l'analyse étaient l'ethnie (11 études), l'âge (5 études), le sexe (4 études) et l'histologie (11 études). Seules 5 études avaient une puissance statistique d'au moins 80 % pour détecter un risque de cancer de la vessie associé à la délétion du gène *GSTM1* au moins égal à 2 ($\alpha = 0,05$).

Globalement, une augmentation de risque de cancer de la vessie pourrait être associée à la délétion du gène *GSTM1* dans les diverses populations. Chez les Caucasiens, les résultats des 11 études cas-témoins étaient cependant trop hétérogènes pour être combinés. Cette hétérogénéité était réduite lorsque la méta-analyse était limitée aux carcinomes à cellules de type transitionnel [4 études, méta-OR = 1,68 (1,30-2,19)]. Chez les Asiatiques, le méta-OR, calculé à partir de 3 études, était égal à 1,77 (1,09-2,91).

Cancer de la vessie et polymorphisme du gène *NAT2*

L'influence du gène *NAT2* sur le risque de cancer de la vessie a été étudiée dans 16 études cas-témoins (voir d'Errico et coll., 1999 pour références). La majorité de ces études inclut uniquement des cas prévalents (13 études), comporte au moins un groupe de témoins sains (8 études) et utilise des techniques de phénotypage (12 études). Les informations concernant l'exposition au tabac n'étaient disponibles à la fois pour les cas et les témoins que dans 5 études, et pour les cas seulement dans 5 autres études. Les covariables prises en compte dans l'analyse étaient l'ethnie (16 études), l'âge (9 études), le sexe (8 études) et l'histologie (8 études). Seules 9 études ont pris en compte les traitements médicamenteux administrés lors du test de phénotypage et donc susceptibles d'interférer avec le test. Enfin, 3 études seulement avaient une puissance statistique d'au moins 80 % pour détecter un risque de cancer de la vessie associé au phénotype/génotype « acétyleur lent » au moins égal à 2 ($\alpha = 0,05$).

Chez les Caucasiens, le risque associé au phénotype/génotype *NAT2* « acétyleur lent » était supérieur à 1 dans 11 des 13 études réalisées [méta-OR = 1,41 (1,23-1,61)], et de même amplitude dans les études ayant utilisé des techniques de phénotypage [10 études, méta-OR = 1,38 (1,14-1,67)] ou de génotypage [3 études, méta-OR = 1,44 (1,18-1,75)]. En revanche, un OR inférieur à 1 a été observé dans les 3 études mesurant l'activité enzymatique *NAT2* dans des populations asiatiques [méta-OR = 0,81 (0,44-1,53)].

Cancer de la vessie et autres polymorphismes

Les données disponibles sont actuellement insuffisantes pour permettre une évaluation correcte des risques de cancer de la vessie associés aux polymorphismes des gènes *CYP1A1*2A* et *CYP1A1*2B*, *CYP1A2*, *CYP2E1*5B* et *CYP2E1*6*, *GSTM3*, *GSTT1* et *NAT1*. Le risque pourrait cependant être augmenté chez les individus ayant une activité *CYP1A2* élevée ou chez ceux qui sont porteurs du gène *GSTT1*.

Cancer du larynx et polymorphisme du gène *GSTM1*

L'influence de ce gène sur le risque de cancer du larynx a été évaluée dans 4 études (voir d'Errico et coll., 1999 pour références). Des cas incidents ont été inclus dans 2 d'entre elles et des témoins sains ont été inclus dans toutes les études. L'exposition au tabac pour les cas et pour les témoins a été recueillie dans deux études. Les covariables prises en compte sont l'ethnie (3 études), l'âge (2 études) et l'histologie (3 études). Une seule étude avait une puissance statistique (80 % pour détecter un risque de cancer de la vessie associé à la délétion du gène *GSTM1* ≥ 2 ($\alpha = 0,05$)).

Globalement, une augmentation de risque de cancer du larynx pourrait être associée à la délétion du gène *GSTM1* [méta-OR = 1,30 (0,99-1,72)]. Le risque associé à ce polymorphisme était supérieur à 1 dans les deux seules études réalisées chez les Caucasiens qui portaient exclusivement sur les carcinomes épidermoïdes [méta-OR = 1,41 (1,23-1,61)].

Cancer du larynx et autres polymorphismes

Très peu d'études (voir d'Errico et coll., 1999 pour références) ont été publiées sur la relation entre ce cancer et les polymorphismes *CYP1A1*2A* et *CYP1A1*2B*, *CYP2D6*, *CYP2E1*5B* et *CYP2E1*6* et les résultats ne suggèrent pas d'association.

De même, le nombre d'études est très limité pour les polymorphismes des gènes *GSTT1* et *GSTM3*. Ces études suggèrent néanmoins une possible augmentation de risque chez les individus porteurs de la délétion du gène *GSTT1* ou de l'allèle A du gène *GSTM3*.

Enfin, les effets des polymorphismes *CYP1A1* (généralement nommé « exon 7 » et caractérisé par la substitution d'une isoleucine en valine), *CYP1A2* et *NAT1* n'ont fait l'objet d'aucune étude.

Évaluation globale

Les conclusions des différentes méta-analyses réalisées sont résumées dans le tableau 3.IV. Une augmentation du risque de cancer du poumon est associée au polymorphisme *CYP1A1 MspI* (uniquement chez les Asiatiques), à une

Tableau 3.IV : Évaluation générale des associations entre polymorphismes génétiques et cancers liés au tabac (d'après Vineis et coll., 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

CYP : mono-oxygénase à cytochrome P450 ; AHH : *aromatic hydrocarbon hydroxylase* ; GST : glutathion S-transférase ; NAT : N-acétyl transférase ; EM : *extensive metabolizer*

+ : 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

activité AHH élevée, au phénotype CYP2D6 EM et à la délétion du gène *GSTM1* (Vineis et coll., 1999). Concernant le cancer de la vessie, seule une association avec le phénotype/génotype NAT2 « acétyleur lent » a été mise en évidence, uniquement chez les Caucasiens (Vineis et coll., 1999).

Interactions polymorphismes génétiques/exposition au tabac

Les cancérogènes environnementaux sont métabolisés par des réactions enzymatiques complexes faisant intervenir les produits codés par différents gènes. Il faut donc tout d'abord noter qu'en l'absence de substrats spécifiques les formes alléliques d'un gène donné ne devraient avoir *a priori* aucun effet sur le risque de cancer. En revanche, ce risque peut varier en fonction de l'intensité de l'exposition aux cancérogènes (effet modificateur du gène dans la relation exposition/maladie). Pour certains gènes, l'augmentation de risque n'est parfois observée que chez les individus ayant des niveaux élevés d'exposition, les génotypes à risque ayant un effet moindre chez les sujets ayant de faibles niveaux d'exposition. À l'inverse, pour d'autres gènes, l'augmentation de risque n'est parfois observée que chez les sujets ayant un faible niveau d'exposition. Ce dernier phénomène pourrait être dû au fait que l'activité enzymatique correspondant à ces gènes atteindrait une saturation en présence de doses trop élevées de cancérogènes.

L'évaluation d'une interaction entre deux facteurs A (gène) et B (exposition), chacun à 2 modalités (présence ou absence), nécessite de considérer les effectifs des cas et des témoins dans chacun des 4 groupes. Si l'on dénote n_{00} , n_{01} , n_{10} et n_{11} , les effectifs des cas pour respectivement (A et B absents), (A absent et B présent), (A présent et B absent) et (A et B présents), et N_{00} , N_{01} , N_{10} et N_{11} les effectifs correspondants chez les témoins, le rapport des OR de l'exposition (OR d'interaction) chez les sujets ayant ou non le gène est égal à :

$$\frac{n_{11} N_{10}}{n_{10} N_{11}} / \frac{n_{01} N_{00}}{n_{00} N_{01}}$$

et la variance du $\log(\text{OR}_{\text{interaction}}) = \sum_{j=0}^1 \sum_{i=0}^1 (1/n_{ij} + 1/N_{ij})$

La bibliographie de la monographie du CIRC a été complétée en recherchant les études épidémiologiques publiées entre 1997 et décembre 1999. Cette recherche a été limitée aux polymorphismes des gènes *GSTM1* et *NAT2* et aux cancers du poumon et de la vessie (associations évaluées dans le plus grand nombre d'études).

Les OR de cancer associés aux polymorphismes génétiques ont été calculés pour chaque catégorie d'exposition au tabac à partir des effectifs des cas et des témoins fournis dans chaque publication (intervalle de confiance à 95 %). Il faut tout d'abord noter que les classes d'exposition au tabac diffèrent d'une étude à l'autre, ce qui rend difficile la comparaison des résultats. En effet, dans certaines études, les sujets ont été classés en 2 groupes, fumeurs ou non-fumeurs. Dans d'autres études, les auteurs ont considéré l'intensité du tabagisme chez les fumeurs. Lorsque plus de deux classes d'intensité du tabagisme étaient définies, nous avons calculé l'OR d'interaction des sujets ayant le degré de tabagisme le plus élevé par rapport aux sujets ayant le degré le plus faible. Par ailleurs, l'intensité du tabagisme est exprimée en paquets-années (nombre de paquets fumés par jour multiplié par le nombre d'années de tabagisme) dans la majorité des études. Cependant, cette mesure ne reflète pas l'effet plus important de la durée du tabagisme dans la carcinogenèse liée au tabac.

Cancer du poumon. Interaction *GSTM1*/tabac

Au total, nous avons recensé 32 études cas-témoins. La répartition des phénotypes/génotypes chez les cas et chez les témoins selon l'exposition au tabac était disponible dans 15 études (tableau 3.V) : 4 d'entre elles ont considéré 2 niveaux d'exposition (non-fumeurs et fumeurs) et 11 études ont considéré l'intensité du tabagisme chez les fumeurs. Par ailleurs, cette répartition a été rapportée pour les cas uniquement dans 4 autres études (To-Figueras et coll., 1996 ; Ryberg et coll., 1997 ; Saarikoski et coll., 1998 ; Salagovic et coll., 1998). Ces études n'ont pas été prises en compte dans l'analyse car le calcul de l'OR d'interaction nécessite l'absence d'association entre le gène considéré et l'exposition au tabac ; cette hypothèse peut ne pas être vérifiée dans le contexte présent.

Tableau 3.V : Cancer du poumon. Interaction *GSTM1*/tabac

Références	Étude	Population	Effectifs	OR (IC à 95 %) associé à <i>GSTM1</i> -	Classes de tabac	Cas/témoins	OR (IC à 95 %)	OR interaction
Seidegard et coll., 1986	P	Caucasienne ?	66 incidents 78 (sains)	2,3 (1,2-4,5)	10-30 PA > 30 PA	20/13 46/65	2,0 (0,5-8,2) 3,2 (1,5-7,1)	1,6 (0,3-8,6)
Nazar-Stewart et coll., 1993	P	Caucasienne	35 incidents 43 (hôpitaux)	1,9 (0,6-6,5)	≤ 58 PA > 58 PA	38/ ? 38/ ?	1,6 (0,4-7,1) 6,7 (1,6-33,3)	4,1 (ND)
Nakachi et coll., 1993	G	Asiatique	85 incidents (SQC) 170 (sains)	1,6 (1,0-2,7)	≤ 44 PA > 44 PA	31/127 54/43	2,5 (1,1-5,7) 1,3 (0,6-2,9)	0,5 (0,2-1,7)
Brockmøller et coll., 1993	P	Caucasienne	117 incidents 155 (hôpitaux)	1,0 (0,6-1,6)	≤ 20 PA > 20 PA	16/43 95/92	0,5 (0,2-1,6) 1,2 (0,7-2,1)	2,3 (0,6-8,3)
Cheng et coll., 1995	G	Caucasienne	78 incidents 78 (sains)	1,1 (0,6-2,1)	Non-fumeurs Fumeurs		4,4 (0,5-53,2) 0,8 (0,4-1,6)	0,2 (ND)
Kihara et coll., 1995	G	Asiatique	447 incidents 469 (sains)	1,3 (1,0-1,7)	< 40 PA 40-60 PA > 60 PA	107/80 103/47 73/35	1,4 (0,8-2,6) 1,8 (0,9-3,6) 1,8 (0,8-4,1)	1,2 (0,5-3,4)
London et coll., 1995	G	Afro-américaine Caucasienne	342 incidents 716 (sains)	1,3 (0,9-1,8)	Non-fumeurs < 40 PA ≥ 40 PA	15/240 155/301 170/166	1,0 1,2 (0,8-1,8) 0,7 (0,4-1,1)	0,6 (0,3-1,0)
Garcia-Closas et coll., 1997	G	Caucasienne	416 incidents 446 (sains)	1,0 (0,7-1,4)	≤ 20 PA 21-40 PA 41-60 PA > 60 PA	46/119 79/102 109/50 161/36	1,3 (0,6-2,5) 1,4 (0,8-2,6) 0,8 (0,4-1,6) 0,5 (0,2-1,1)	0,4 (0,1-1,2)
Sun et coll., 1997	G	Asiatique	207 incidents 364 (sains)	2,3 (1,6-3,4)	Non-fumeurs Fumeurs	67/191 140/173	2,6 (1,5-4,8) 2,2 (1,4-3,5)	0,8 (0,4-1,8)
Jourenkova, 1997 et comm. personnelle	G	Caucasienne	150 incidents (SQC + SMC) 172 (hôpitaux)	1,1 (0,7-1,8)	< 25 PA 25-40 PA > 40 PA	15/53 54/52 77/64	0,6 (0,2-2,0) 1,1 (0,5-2,3) 1,5 (0,8-2,9)	2,4 (0,6-9,2)
Nyberg et coll., 1998	G	Caucasienne	185 incidents 164 (sains)	0,8 (0,5-1,2)	Non-fumeurs Fumeurs	88/79 96/82	0,7 (0,4-1,3) 0,9 (0,5-1,7)	1,3 (0,5-3,0)
Tang et coll., 1998	G	Mixte	136 incidents (NSCLC) 115 (hôpitaux)	2,0 (1,1-3,7)	Non-fumeurs Fumeurs	9/39 110/59	0,9 (0,2-4,3) 2,3 (1,1-4,5)	2,6 (ND)
Woodson et coll., 1999	G	Caucasienne	319 incidents 333 (sains)	1,1 (0,8-1,5)	< 37 années 37-42 années > 42 années	74/121 109/109 123/111	0,6 (0,3-1,1) 1,4 (0,3-1,1) 1,6 (1,0-2,7)	2,7 (1,2-5,8)
Gao et Zhang, 1999	G	Asiatique	59 incidents ? 59 hôpitaux, 73 sains	1,4 (0,8-2,6)	< 37 PA ≤ 37 PA	20/34 18/13	2,6 (0,8-8,0) 0,6 (0,1-2,7)	0,2 (0,0-1,5)
Stücker et coll., 1999	G	Caucasienne	247 incidents 254 (hôpitaux)	1,3 (0,9-1,8)	< 25 PA 25-40 PA > 40 PA	58/145 79/49 103/52	1,2 (0,7-2,2) 2,0 (1,0-4,2) 1,3 (0,7-2,5)	1,1 (0,4-2,7)

GST : glutathion *S*-transférase ; SQC : carcinomes épidermoïdes ; SMC : carcinomes à petites cellules ; NSCLC : carcinomes non à petites cellules
PA : paquets-années (1 paquet-année correspond à la consommation d'1 paquet/jour pendant 1 an) ; P : études phénotypiques ; G : études génotypiques

Polymorphismes des enzymes du métabolisme des xénobiotiques, tabac et cancer

Le risque associé à la délétion du gène *GSTM1* était plus élevé chez les grands fumeurs par rapport aux petits fumeurs dans 7 études (6 chez les Caucasiens), et à l'inverse plus faible dans 4 autres études (2 chez les Caucasiens). La différence de risque de cancer entre les niveaux d'exposition au tabac n'était cependant significative que dans une étude seulement [(OR interaction = 2,7, (1,2-5,8)] (Woodson et coll., 1999).

Cancer de la vessie. Interaction *GSTM1*/tabac

Au total, 13 études cas-témoins différentes ont été publiées. La répartition des génotypes chez les cas et chez les témoins selon l'exposition au tabac n'était disponible que dans 2 études, chez les Caucasiens (tableau 3.VI). Ces 2 études ont considéré l'intensité de l'exposition au tabac chez les fumeurs et le risque associé à la délétion du gène *GSTM1* était plus faible chez les grands fumeurs que chez les petits fumeurs. Par ailleurs, la répartition des phénotypes/génotypes a été rapportée pour les cas uniquement dans 3 autres études non prises en compte dans l'analyse (Lafuente et coll., 1993 ; Kempkes et coll., 1996 ; Salagovic et coll., 1998).

Cancer de la vessie. Interaction *NAT2*/tabac

Au total, 19 études cas-témoins différentes ont été publiées. La répartition des phénotypes/génotypes chez les cas et chez les témoins selon l'exposition au tabac était disponible dans 5 études (tableau 3.VII) : 3 d'entre elles ont considéré 2 niveaux d'exposition (non-fumeurs et fumeurs) et 2 études ont considéré l'intensité de l'exposition chez les fumeurs. Dans ces 2 dernières études, le risque associé au polymorphisme du gène *NAT2* était plus élevé chez les grands fumeurs que chez les petits fumeurs. La différence de risque de cancer entre les niveaux d'exposition au tabac n'était cependant pas significative. Par ailleurs, la répartition des génotypes selon l'exposition au tabac a été rapportée pour les cas uniquement dans une étude non prise en compte (Miller et Cosgriff, 1983).

En conclusion, des associations entre certains polymorphismes génétiques et des cancers liés au tabac ont été mises en évidence. Pour d'autres polymorphismes, les données épidémiologiques sont insuffisantes, contradictoires ou bien encore inexistantes.

Les études permettant d'établir l'existence possible d'un effet modificateur des polymorphismes génétiques dans la relation cancer-exposition au tabac sont relativement peu nombreuses et de taille insuffisante pour garantir une puissance statistique satisfaisante. A l'heure actuelle, les données disponibles ne permettent pas de conclure sur les interactions gène-tabac dans la survenue de cancer.

Tableau 3.VI : Cancer de la vessie : interaction *GSTM1*/tabac

Références	Étude	Population	Effectifs	OR (IC à 95 %) associé à <i>GSTM1</i> -	Classes de tabac	Cas/témoins	OR (IC à 95 %)	OR interaction
Bell et coll., 1993	G	Caucasienne	213 incidents et prévalents 199 (urologie)	1,7 (1,2-2,5)	≤ 50 PA	ND	2,0 (ND)	
					> 50 PA	ND	1,7 (ND)	
Brockmöller et coll., 1994	G	Caucasienne	296 prévalents 400 (hôpitaux)	1,4 (1,0-1,9)	1-20 PA	64/99	1,3 (0,7-2,6)	
					20-50 PA	97/100	1,4 (0,8-2,4)	
					> 50 PA	44/49	0,7 (0,3-1,7)	0,5 (0,2-1,6)

GST : glutathion *S*-transférase ; PA : paquets-années ; G : études génétiques

Tableau 3.VII : Cancer de la vessie. Interaction *NAT2*/tabac

Références	Étude	Population	Effectifs	OR (IC à 95 %) associé à <i>NAT2</i> « lent »	Classes de tabac	Cas/témoins	OR (IC à 95 %)	OR interaction
Dewan et coll., 1995	P	Indienne	77 prévalents 80 (ophtalmologie)	2,8 (1,5-5,2)	Non-fumeurs	10/31	1,2 (0,3-5,3)	
					Fumeurs	67/49	3,2 (1,5-6,8)	2,6 (0,5-13,6)
Risch et coll., 1995	G	Caucasienne	189 prévalents 59 (urologie)	2,6 (1,4-4,7)	Non-fumeurs	37/11	1,2 (0,3-4,8)	
					Fumeurs	141/28	3,9 (1,7-8,8)	3,2 (0,6-15,8)
Brockmöller et coll., 1996	G	Caucasienne	374 incidents et prévalents 373 (hôpitaux)	1,3 (1,0-1,8)	≤ 50 PA	208/231	1,3 (0,9-1,9)	
					> 50 PA	53/58	2,2 (1,0-4,8)	1,8 (0,7-4,2)
Okkels et coll., 1997	G	Caucasienne	254 incidents et prévalents 242 (urologie)	1,2 (0,9-1,6)	Non-fumeurs	ND	1,0 (0,7-1,8)	
					Fumeurs	ND	1,4 (1,0-1,8)	1,4 (ND)
Taylor et coll., 1998	G	Caucasienne	230 incidents et prévalents 203 (urologie)	1,0 (0,7-1,4)	≤ 35 PA	76/77	0,8 (0,4-1,5)	
					> 35 PA	115/52	1,3 (0,7-2,5)	1,6 (0,7-4,1)

NAT : *N*-acétyl transférase ; PA : paquets-années ; P : études phénotypiques ; G : études génétiques

BIBLIOGRAPHIE

BELL DA, TAYLOR JA, PAULSON DF, ROBERTSON CN, MOHLER JL, LUCIER GW. Genetic risk and carcinogen exposure : a common inherited defect of the carcinogen-metabolism gene glutathione S-transferase M1 (GSTM1) that increases susceptibility to bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993, **85** : 1159-1164

BROCKMÖLLER J, KERB R, DRAKOULIS N, NITZ M, ROOTS I. Genotype and phenotype of glutathione S-transferase class mu isoenzymes mu and psi in lung cancer patients and controls. *Cancer Res* 1993, **53** : 1004-1011

BROCKMÖLLER J, KERB R, DRAKOULIS N, STAFFELDT B, ROOTS I. Glutathione S-transferase M1 and its variants A and B as host factors of bladder cancer susceptibility : a case-control study. *Cancer Res* 1994, **54** : 4103-4111

BROCKMÖLLER J, CASCORBI I, KERB R, ROOTS I. Combined analysis of inherited polymorphisms in arylamine N-acetyltransferase 2, glutathione S-transferases M1 and T1, microsomal epoxide hydrolase, and cytochrome P450 enzymes as modulators of bladder cancer risk. *Cancer Res* 1996, **56** : 3915-3925

CHENG TJ, CHRISTIANI DC, WIENCKE JK, WAIN JC, XU X, KELSEY KT. Comparison of sister chromatid exchange frequency in peripheral lymphocytes in lung cancer cases and controls. *Mutat Res* 1995, **348** : 75-82

D'ERRICO A, MALATS N, VINEIS P, BOFFETTA P. Review of studies of selected metabolic polymorphisms and cancer. In : Metabolic polymorphisms and susceptibility to cancer. VINEIS P, MALATS N, LANG M, D'ERRICO A et coll, Eds. *IARC Sci Pub* 1999, **148** : 323-394

DEWAN A, CHATTOPADHYAY P, KULKARNI PK. N-acetyltransferase activity - A susceptibility factor in human bladder carcinogenesis. *Indian J Cancer* 1995, **32** : 15-19

GAO Y, ZHANG Q. Polymorphisms of the GSTM1 and CYP2D6 genes associated with susceptibility to lung cancer in Chinese. *Mutat Res* 1999, **444** : 441-449

GARCIA-CLOSAS M, KELSEY KT, WIENCKE JK, XU X, WAIN JC, CHRISTIANI DC. A case-control study of cytochrome P450 1A1, glutathione S-transferase M1, cigarette smoking and lung cancer susceptibility. *Cancer Causes Control* 1997, **8** : 544-553

KEMPKES M, GOLKA K, REICH S, RECKWITZ T, BOLT HM. Glutathione S-transferase GSTM1 and GSTT1 null genotypes as potential risk factors for urothelial cancer of the bladder. *Arch Toxicol* 1996, **71** : 123-126

JOURENKOVA N, REINIKANEN M, BOUCHARDY C, HUSGAFVEL-PURSIAINEN K, DAYER P et coll. Effects of glutathione S-transferases GSTM1 and GSTT1 genotypes on lung cancer risk in smokers. *Pharmacogenetics* 1997, **7** : 515-518

KIHARA M, NODA K, KIHARA M. Distribution of GSTM1 null genotype in relation to gender, age and smoking status in Japanese lung cancer patients. *Pharmacogenetics* 1995, **5** : S74-S79

LAFUENTE A, PUJOL F, CARRETERO P, VILLA JP, CUCHI A. Human glutathione S-transferase mu (GST mu) deficiency as a marker for the susceptibility to bladder and larynx cancer among smokers. *Cancer Lett* 1993, **68** : 49-54

- LONDON SJ, DALY AK, COOPER J, NAVIDI WC, CARPENTER CL, IDLE JR. Polymorphism of glutathione S-transferase M1 and lung cancer risk among African-Americans and Caucasians in Los Angeles County, California. *J Natl Cancer Inst* 1995, **87** : 1246-1253
- MENEGOU F, CHERIE-CHALLINE L. Le cancer en France : Incidence et mortalité. La Documentation Française (1997)
- MILLER ME, COSGRIFF JM. Acetylator phenotype in human bladder cancer. *J Urol* 1983, **130** : 65-66
- NAKACHI K, IMAI K, HAYASHI S, KAWAJIRI K. Polymorphisms of the CYP1A1 and glutathione S-transferase genes associated with susceptibility to lung cancer in relation to cigarette dose in a Japanese population. *Cancer Res* 1993, **53** : 2994-2999
- NAZAR-STEWART V, MOTULSKY AG, EATON DL, WHITE E, HORNUNG SK et coll. The glutathione S-transferase mu polymorphism as a marker for susceptibility to lung carcinoma. *Cancer Res* 1993, **53** : 2313-2318
- NYBERG F, HOU SM, HEMMINKI K, LAMBERT B, PERSHAGEN G. Glutathione S-transferase mu1 and N-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms and exposure to tobacco smoke in nonsmoking and smoking lung cancer patients and population controls. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1998, **7** : 875-883
- OKKELS H, SIGSGAARD T, WOLF H, AUTRUP H. Arylamine N-acetyltransferase 1 (NAT1) and 2 (NAT2) polymorphisms in susceptibility to bladder cancer: the influence of smoking. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997, **6** : 225-231
- RISCH A, WALLACE DM, 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
- RYBERG D, SKAUG V, HEWER A, PHILLIPS DH, HARRIES LW et coll. Genotypes of glutathione transferase M1 and P1 and their significance for lung DNA adduct levels and cancer risk. *Carcinogenesis* 1997, **18** : 1285-1289
- SAARIKOSKI ST, VOHO A, REINIKAINEN M, ANTTILA S, KARJALAINEN A et coll. Combined effect of polymorphic GST genes on individual susceptibility to lung cancer. *Int J Cancer* 1998, **77** : 516-521
- SALAGOVIC J, KALINA I, STUBNA J, HABALOVA V, HRIVNAK M et coll. Genetic polymorphism of glutathione S-transferases M1 and T1 as a risk factor in lung and bladder cancers. *Neoplasma* 1998, **45** : 312-317
- SEIDEGARD J, PERO RW, MILLER DG, BEATTIE EJ. A glutathione transferase in human leukocytes as a marker for the susceptibility to lung cancer. *Carcinogenesis* 1986, **7** : 751-753
- STÜCKER I, DE WAZIERS I, CENEE S, BIGNON J, DEPIERRE A et coll. GSTM1, smoking and lung cancer : a case-control study. *Int J Epidemiol* 1999, **28** : 829-835
- SUN GF, SHIMOJO N, PI JB, LEE S, KUMAGAI Y. Gene deficiency of glutathione S-transferase mu isoform associated with susceptibility to lung cancer in a Chinese population. *Cancer Lett* 1997, **113** : 169-172
- TANG DL, RUNDLE A, WARBURTON D, SANTELLA RM, TSAI WY et coll. Associations between both genetic and environmental biomarkers and lung cancer : evidence of a greater risk of lung cancer in women smokers. *Carcinogenesis* 1998, **19** : 1949-1953

TAYLOR JA, UMBACH DM, STEPHENS E, CASTRANIO T, PAULSON D et coll. The role of *N*-acetylation polymorphisms in smoking-associated bladder cancer : evidence of a gene-gene-exposure three-way interaction. *Cancer Res* 1998, **58** : 3603-3610

TO-FIGUERAS J, GENE M, GOMEZ-CATALAN J, GALAN C, FIRVIDA J et coll. Glutathione-S-Transferase M1 and codon 72 p53 polymorphisms in a northwestern mediterranean population and their relation to lung cancer susceptibility. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, **5** : 337-342

VINEIS P, D'ERRICO A, MALATS N, BOFFETTA P. Overall evaluation and research perspectives. In : Metabolic polymorphisms and susceptibility to cancer. VINEIS P, MALATS N, LANG M, D'ERRICO A et coll, Eds. *IARC Sci Pub* 1999, **148** : 403-408

WOODSON K, STEWART C, BARRETT M, BHAT NK, VIRTAMO J et coll. Effect of vitamin intervention on the relationship between GSTM1, smoking, and lung cancer risk among male smokers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1999, **8** : 965-970

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.

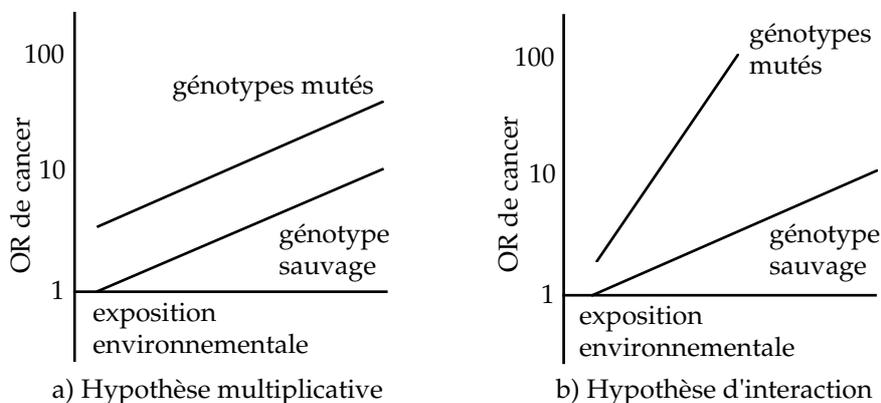


Figure 4.1 : Illustration des effets conjoints multiplicatifs et interactifs (ou odds ratio de cancer associé à l'effet conjoint de deux facteurs)

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).

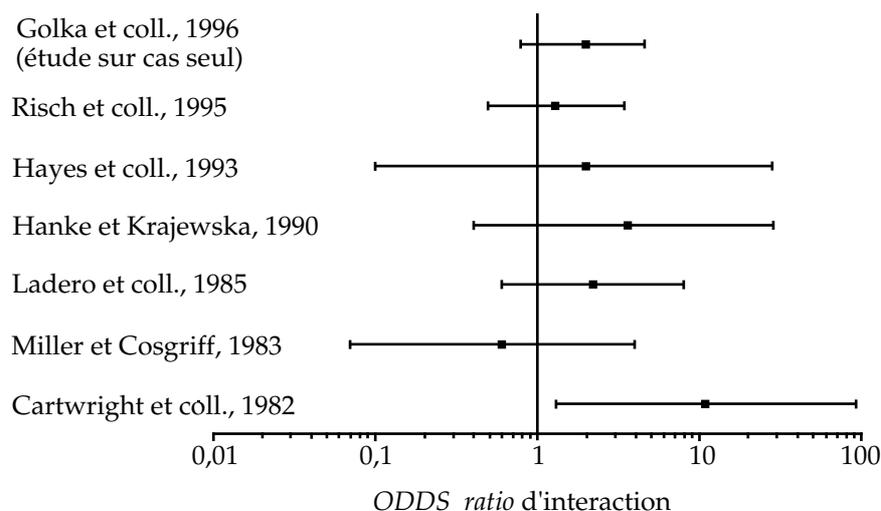


Figure 4.2 : Relation (OR d'interaction) entre le polymorphisme de *NAT2* et l'exposition professionnelle aux amines aromatiques

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 cancérigène 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 cancérigènes (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

5

Facteurs de susceptibilité génétique dans l'asthme

La prévalence de l'asthme a augmenté au cours de ces vingt dernières années dans les pays industrialisés et est d'environ 10 % dans la population générale en France. L'asthme représente un problème majeur de santé publique et son impact économique est important puisque le nombre de prescriptions médicamenteuses pour asthme a triplé depuis le début des années soixante-dix (Neukirch et coll., 1995). Il n'existe pas à l'heure actuelle de consensus sur la définition de l'asthme. L'asthme dépend de différents mécanismes physiopathologiques complexes et il n'y a pas une maladie asthmatique mais des maladies asthmatiques. Cette hétérogénéité de l'asthme peut être définie selon différents critères : âge de début (asthme de l'enfant/asthme de l'adulte), association avec l'atopie (positivité des tests allergiques vis-à-vis d'allergènes communs), association avec des symptômes ORL, cutanés ou oculaires, sévérité de la maladie, nature des facteurs allergiques, physiques ou chimiques provoquant les crises. L'asthme est associé étroitement à l'hyperréactivité bronchique (HRB) et à l'atopie qui représentent des caractéristiques subcliniques fonctionnelles et biologiques objectivement mesurables et il est essentiel de considérer ces trois phénotypes simultanément pour en élucider les déterminants communs et spécifiques. L'hyperréactivité bronchique correspond à une obstruction bronchique excessive en réponse à des agents physiques, chimiques ou pharmacologiques et peut exister chez des sujets sains avant toute manifestation clinique. L'atopie est définie *stricto sensu* par une réponse positive aux tests cutanés à des pneumallergènes communs, mais regroupe aussi une élévation du taux sérique des immunoglobulines E (IgE) totales et spécifiques. L'atopie est accompagnée par une augmentation du taux d'éosinophiles dans le sang et un nombre important d'éosinophiles est retrouvé dans les voies aériennes de sujets asthmatiques. Cependant, l'atopie et l'HRB ne sont pas spécifiques de l'asthme. La plupart des asthmatiques ont une HRB prononcée mais l'hyperréactivité bronchique est aussi retrouvée chez des sujets asymptomatiques (Rijcken et coll., 1987). Bien que la plupart des asthmatiques soient atopiques seulement une minorité de sujets atopiques deviennent asthmatiques (Burrows, 1995). Ainsi, l'asthme, l'atopie et l'HRB peuvent résulter de déterminants communs mais il peut aussi exister des causes spécifiques à chacun de ces phénotypes.

L'asthme et ses phénotypes intermédiaires associés, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie, sont des exemples types de traits multifactoriels qui résultent des interactions de multiples facteurs génétiques et environnementaux. L'augmentation de la prévalence de l'asthme et de l'atopie au cours de ces dernières années est probablement due en grande partie à la modification des facteurs de l'environnement. Parmi ces facteurs, citons les allergènes domestiques avec une augmentation de l'exposition aux acariens, les irritants domestiques, le tabagisme actif et passif, les infections virales et bactériennes dans l'enfance, les risques professionnels ainsi que des facteurs nutritionnels (Newman-Taylor, 1995).

Agrégations familiales et études de jumeaux

Le caractère familial de l'asthme est connu depuis longtemps et pourrait s'expliquer aussi bien par une composante génétique que par l'effet d'un environnement commun à des sujets partageant un même habitat. Le degré de concentration familiale de la maladie peut être évalué en comparant la prévalence de l'asthme chez des apparentés de sujets asthmatiques (13 %) à celle observée chez les apparentés de sujets non asthmatiques (4 %) (Sibbald et coll., 1980). Le risque relatif (λ_s) pour le germain (frère ou sœur) d'un asthmatique d'être atteint par rapport au risque d'un sujet issu de la population générale a été estimé à 2,5-3,0, comparé au risque relatif de 15 observé pour le diabète insulino-dépendant. Ce risque résume les effets conjoints des facteurs génétiques et environnementaux communs aux membres d'une même famille. Les phénotypes intermédiaires associés à l'asthme présentent aussi des concentrations familiales. Les corrélations familiales du taux d'IgE totales chez des sujets apparentés au premier degré ont été estimées à 0,20-0,30 (Sampogna et coll., 2000). La réponse spécifique aux allergènes présente aussi des agrégations familiales avec une dépendance parent-enfant en général plus importante que la dépendance entre germains (frères-sœurs) et qui peut être fonction du sexe du parent (Dizier et coll., 2000 ; Meunier et coll., 1999). En revanche, les taux d'éosinophiles montrent des corrélations plus fortes chez les paires de germains (0,31) que chez les paires mère-enfant (0,18) tandis que les corrélations père-enfant ne sont pas significatives (Holberg et coll., 1999).

L'existence d'une composante génétique dans l'asthme et les phénotypes associés a aussi été suggérée par des études de jumeaux (Los et coll., 1999 pour une revue) qui montrent des taux de concordance pour ces phénotypes plus élevés chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes. Le taux de concordance pour l'asthme chez les jumeaux monozygotes varie de 0,45 à 0,76 selon les études tandis qu'il est de l'ordre de 0,20-0,25 chez les dizygotes. Les corrélations intrapaires pour la réactivité bronchique et le taux d'IgE sont aussi plus importantes chez les jumeaux monozygotes que chez les dizygotes (67 % *versus* 34 % pour la réactivité bronchique et 82 % *versus* 46 % pour le

taux d'IgE) (Hopp et coll., 1984). Cependant, la comparaison des taux de concordance chez des paires de jumeaux élevés ensemble ou séparément a suggéré que des facteurs génétiques jouaient vraisemblablement un rôle plus important que les facteurs de l'environnement pour les IgE, l'inverse étant observé pour la réponse aux tests cutanés (Hanson et coll., 1991).

Si ces différentes études ont permis de suggérer l'intervention de facteurs génétiques, la présence de ces facteurs peut être testée de façon plus formelle par des analyses de ségrégation et l'identification de ces facteurs fait appel à des approches prenant en compte l'information apportée par les marqueurs génétiques, analyses de liaison génétique et études d'associations.

Analyses de ségrégation

L'analyse de ségrégation, ou analyse des transmissions familiales d'un phénotype donné (maladie ou trait quantitatif) permet d'estimer les corrélations familiales pour ce phénotype et cherche à mettre en évidence l'effet d'un gène transmis de façon mendélienne (classiquement appelé gène majeur) parmi l'ensemble des facteurs génétiques et environnementaux impliqués. Différents modèles de transmission familiale ont été développés, en particulier les modèles mixtes-unifiés (Lalouel et coll., 1983) et les modèles régressifs (Bonney, 1984, 1986). L'étude des propriétés statistiques des modèles régressifs, par simulations, a permis d'établir que ces modèles constituaient des outils appropriés pour l'analyse de ségrégation de traits à déterminisme complexe (Demenais et coll., 1990, 1992).

Les analyses de ségrégation ont essentiellement concerné le taux des IgE totales et ont conduit à des résultats contradictoires (Los et coll., 1999 pour une revue). Tandis que la transmission d'un gène majeur, récessif ou codominant a été montrée, un modèle polygénique et une hétérogénéité génétique ont aussi été proposés. Les analyses de ségrégation de familles recensées par des asthmatiques ont mis en évidence un modèle à deux loci pour les IgE dans des familles hollandaises (Panhuysen et coll., 1996) et la ségrégation d'un gène dominant contrôlant 15 % de la variabilité des IgE dans les familles françaises de l'étude EGEA (Sampogna et coll., 2000, voir Kauffmann et coll., 1997, 1999 pour une description de l'étude française EGEA). La divergence de l'ensemble de ces résultats peut en partie s'expliquer par le mode de recensement différent des familles, la période de recueil des données (tout au long de l'année ou à certaines périodes), les populations différentes soumises à des environnements différents. La régulation des IgE peut aussi dépendre de mécanismes génétiques complexes, comme tendent à le montrer les analyses de liaison et d'association avec des marqueurs génétiques. Les analyses de ségrégation de la réponse spécifique aux allergènes ont été peu nombreuses. L'analyse de 234 familles australiennes issues de la population générale a mis

en évidence des agrégations familiales pour les réponses aux différents allergènes (tests cutanés et IgE spécifiques) et l'effet d'un gène récessif contrôlant le taux d'IgE spécifiques à la phléole (*Timothy grass pollen*) (Dizier et coll., 1999a). Les analyses des tests cutanés aux allergènes les plus communs dans les 335 familles de l'étude EGEA (Meunier et coll., 1999) n'ont pas montré clairement l'effet d'un gène majeur mais des dépendances parent-enfant différent selon le sexe du parent (mère-enfant pour l'atopie dans son ensemble et la réponse à la blatte, père-enfant pour la phléole, et parent-enfant pour le Phadiatop®). De plus, un effet de gène majeur n'a pas non plus été mis en évidence pour expliquer les transmissions familiales des manifestations cliniques allergiques (asthme, eczéma, rhume des foins), de l'atopie ou des IgE, dans des familles britanniques (Lawrence et coll., 1994). La réponse bronchique à la méthacholine a été peu étudiée et aucun effet de gène majeur n'a été montré (Townley, 1986). Le taux d'éosinophiles semble aussi dépendre de l'action de plusieurs gènes (Holberg et coll., 1999). Finalement, deux analyses de ségrégation récentes de l'asthme dans deux grandes séries de familles hispano-américaines (Holberg et coll., 1996) et australiennes (Jenkins et coll., 1997) ont mis en évidence une forte agrégation familiale pour la maladie mais un effet de gène majeur n'a pu être clairement montré, soulignant une fois de plus la complexité des mécanismes impliqués.

Recherches de gènes par des approches prenant en compte l'information apportée par des marqueurs génétiques

L'existence de cartes génétiques à haute résolution avec des marqueurs très polymorphes couvrant la quasi-totalité du génome rend possible, à l'heure actuelle, l'identification des gènes impliqués dans les maladies multifactorielles. Les analyses de coségrégation de la maladie et de marqueurs génétiques dans les familles (analyse de liaison génétique ou *linkage*) conduisent à caractériser des régions du génome pouvant contenir des gènes de susceptibilité à la maladie. Les régions ainsi mises en évidence sont le plus souvent de taille importante et il est alors nécessaire de saturer ces régions avec des marqueurs proches afin de réduire l'intervalle où sont localisés les gènes de maladie. Ces analyses de *linkage* sont effectuées par criblage systématique du génome ou peuvent être orientées vers des régions candidates (c'est-à-dire contenant des gènes dont la fonction suggère qu'ils peuvent jouer un rôle dans le processus physiopathologique). Une recherche systématique des gènes potentiellement impliqués est ensuite entreprise dans une région de *linkage* par des études d'association de la maladie avec des marqueurs génétiques. En effet, il peut exister des associations préférentielles entre allèles du gène de susceptibilité à la maladie et des polymorphismes de l'ADN situés à proximité du gène impliqué (phénomène de déséquilibre de liaison). La mise en évidence de telles associations maladie-marqueur peut faciliter la caractérisation du gène

en réduisant l'intervalle à étudier et peut conduire finalement à l'identification du variant génétique causal. Cette approche de clonage positionnel est souvent longue et difficile mais peut, dans un premier temps, être ciblée sur des gènes candidats connus.

Criblages du génome

Les analyses de liaison génétique recherchent si des sujets qui se ressemblent pour le phénotype (par exemple, germains atteints pour une maladie) se ressemblent aussi pour le marqueur génétique, c'est-à-dire s'ils ont hérité de leurs parents des copies identiques du marqueur plus souvent que ne le voudrait le hasard (Kruglyak et Lander, 1995). Cette méthode permet de détecter des gènes à effet relativement important, d'autant plus facilement que les marqueurs sont polymorphes, que les parents peuvent être génotypés (maladies à âge de début précoce), et que ces marqueurs sont proches du gène présumé. Un des problèmes de cette approche appliquée à de nombreux marqueurs, dans le cadre d'un criblage du génome (plus de 200 et actuellement environ 400 marqueurs), est de savoir si la liaison génétique détectée est réelle ou non (faux positif). Des critères stricts pour les seuils de signification ont été proposés (Lander et Kruglyak, 1995) : une probabilité de 0,0007, associée au test statistique, permettant de suggérer une liaison et une probabilité de 0,00002 étant requise pour déclarer une liaison significative. Cependant, ces critères étant rarement remplis, c'est la réplication de résultats positifs dans des études indépendantes qui peuvent confirmer l'existence d'une liaison et conduire à une exploration plus fine de cette région.

À l'heure actuelle, cinq criblages du génome ont été effectués et ont permis de mettre en évidence un nombre important de régions chromosomiques susceptibles d'être impliquées dans l'asthme, l'HRB et l'atopie. Les caractéristiques de ces différentes études (population étudiée, taille de l'échantillon, mode de sélection des familles, phénotypes considérés) sont présentées dans le tableau 5.I et les résultats obtenus sont résumés dans le tableau 5.II.

Le premier criblage du génome (Daniels et coll., 1996) portait sur différents phénotypes quantitatifs associés à l'asthme dans des familles australiennes issues de la population générale (taux d'IgE, score quantitatif pour les tests cutanés, atopie définie à partir des taux d'IgE et des tests cutanés, nombre d'éosinophiles, réactivité bronchique à la méthacholine). Dans le cadre de cette étude, une réplication des résultats a été recherchée dans des familles britanniques ayant au moins un sujet asthmatique. Des liaisons ont été mises en évidence avec des marqueurs situés sur les chromosomes 4q, 6p (à côté du système HLA), 7p, 11q (à proximité du récepteur à haute affinité pour les IgE), 13q et 16q. La réplication de ces résultats dans les familles britanniques a confirmé les liaisons avec les chromosomes 4q, 11q, 13q et 16q. Une transmission préférentielle d'origine maternelle pour des marqueurs des régions 4q, 11q et 16q a aussi été mise en évidence. Le deuxième criblage concernait une étude collaborative américaine regroupant des familles de groupes ethniques

Tableau 5.1 : Criblages du génome ; description des populations étudiées

Population étudiée (pays de résidence)	Taille des échantillons	Mode de sélection des familles	Phénotypes analysés	Référence
Australie	80 familles nucléaires	Population générale et sélection des familles pour réduire le % d'atopiques ≥ 1 asthmatique	IgE, STI* Atopie, EOS*, HRB* IgE, STI, Atopie, Asthme	Daniels et coll., 1996
Royaume-Uni	77 familles nucléaires et généalogies (réplication)			
États-Unis CSGA* I (asthme)	43 familles afro-américaines 79 familles caucasiennes 18 familles hispaniques	≥ 2 germains asthmatiques	Asthme	CSGA*, 1997
CSGA* II (réponse spécifique)	53 familles afro-américaines 45 familles caucasiennes	≥ 2 germains asthmatiques	IgE-spécifique à <i>Der p</i> *	Hizawa et coll., 1998a
États-Unis Huttérites I (asthme)	Grande généalogie avec 361 sujets (4 colonies) 292 sujets (5 colonies)	Fréquence importante de l'asthme et de l'atopie	Asthme (différentes définitions : stricte/large)	Ober et coll., 1998
Huttérites II (réponse spécifique)	370 sujets du 1 ^{er} échantillon 324 sujets du 2 ^e échantillon	Fréquence importante de l'asthme et de l'atopie	Tests cutanés à 14 allergènes	Ober et coll., 1999
Allemagne	97 familles nucléaires (dont 83 allemandes)	≥ 2 germains asthmatiques	Asthme, IgE, RAST*, EOS*, mesures de la fonction pulmonaire	Wjst et coll., 1999b
France	107 familles nucléaires 46 familles 61 familles (réplication)	≥ 2 germains asthmatiques	Asthme, IgE, Atopie, EOS*, HRB*	Dizier et coll., 2000

* STI = Score quantitatif pour les tests cutanés, EOS = taux d'éosinophiles, HRB = hyperréactivité bronchique, RAST = IgE spécifique, *Der p* = *Dermatophagoïdes pteronyssinus*, CSGA = the collaborative study on the genetics of asthma

Tableau 5.II : Criblages du génome ; régions chromosomiques détectées pour les principaux phénotypes associés à l'asthme

Région chromosomique	Australie/Royaume-Uni	États-Unis (CSGA)	États-Unis (Huttérites)	Allemagne	France
1p				1p34 : IgE	1p31 : Asthme
2p				2pter Asthme, IgE, RAST*, HRB*	
2q		2q33 : Asthme (Hisp)**			
4q	4q34-35 HRB*				
5p		5p15 : Asthme (AA)**			
5q		5q23-31 Asthme (Cau)**	5q23-31 Asthme (large)		
6p	6p21-23 EOS*, Atopie, IgE	6p21-23 Asthme (Cau)**		6p21-24 Asthme, IgE, RAST*, EOS*	
7p	7p21-p15 IgE, HRB*, EOS*			7p15 RAST*	
9q				9q13-32 Asthme, IgE, RAST*, HRB*	
11p		11p15 Asthme (Cau)**			11p13 IgE
11q	11q13 IgE, STI*, Asthme				11q13 IgE
12q		12q14-21 Asthme (Cau, Hisp)**	12q15-21 Asthme (large)	12q13-21 Asthme, HRB*	12q24 EOS*
13q	13q14-31 Atopie	13q21-ter Asthme (Cau)**			13q31 EOS*
14q		14q11-13 Asthme (Cau)**			
16q	16q22-24 IgE, HRB*, Asthme				
17q		17p12-q12 Asthme (AA)**			17q12-q21 Asthme, atopie
19q		19q13 Asthme (Cau)**	19q13 Asthme (strict)		19q13 HRB*
21q		21q21 Asthme (Hisp)**	21q21 Asthme (strict)		

* STI = score quantitatif pour les tests cutanés, EOS = éosinophiles, HRB = hyperréactivité bronchique (pente), RAST = IgE spécifique

** AA = Africains-Américains, Cau = Caucasiens, Hisp = Hispaniques

Facteurs de susceptibilité génétique dans l'asthme

différents (Caucasiens, Hispaniques et Africains-Américains), recensées par au moins deux sujets asthmatiques (CSGA, 1997). Cette étude a détecté des liaisons possibles de l'asthme avec des régions candidates rapportées par d'autres études ciblées sur ces régions (5q, 6p, 12q, 13q et 14q chez les Caucasiens et 12q chez les Hispaniques) ainsi que six nouvelles régions : 5p15 et 17p12-q12 chez les Africains-Américains, 11p15 et 19q13 chez les Caucasiens, 2q33 et 21q21 chez les Hispaniques. Le troisième criblage du génome a été effectué dans une population isolée, les Huttérites, originaires du Tyrol et vivant dans le Dakota du Sud (États-Unis) (Ober et coll., 1998). Les analyses de l'asthme défini de façon différente (au sens large ou au sens strict) ont montré des liaisons dans différentes régions dont quatre ont été répliquées dans un deuxième échantillon de familles sur les chromosomes 5q23-31, 12q15-24, 19q13 et 21q21. Le quatrième criblage concernait des familles en majorité d'origine allemande recensées par au moins deux enfants asthmatiques. Les analyses de l'asthme et des phénotypes associés incluant les taux d'IgE totales et spécifiques, différentes mesures de la fonction respiratoire et le taux d'éosinophiles ont mis en évidence des liaisons de l'asthme avec les régions 2pter, 6p21-24 (proche de HLA), 9q13-32 et 12q13-21 (Wjst et coll., 1999a), ces régions étant aussi liées aux IgE, totales et spécifiques, et/ou à des mesures de la fonction pulmonaire. De plus, la région 1p34 est apparue liée seulement au taux d'IgE totales et la région 7p15 aux IgE spécifiques (RAST). Une recherche au hasard sur le génome vient aussi d'être terminée dans un sous-ensemble de 107 familles de l'étude EGEA ayant au moins deux germains asthmatiques (Dizier et coll., 2000). Les analyses de liaison avec l'asthme et les phénotypes intermédiaires (IgE totales, atopie, HRB, taux d'éosinophiles), par une approche en deux étapes (détection des liaisons dans un premier sous-ensemble de l'échantillon et réplification dans un deuxième sous-ensemble), ont conduit à détecter trois régions sur les chromosomes 11p13 pour les IgE, 12q24 pour le taux d'éosinophiles et 17q12-q21 pour l'asthme et l'atopie (positivité à au moins un test cutané). Parmi les régions qui avaient été détectées par les quatre criblages précédents, sept régions ont été retrouvées dans l'échantillon total des 107 familles de l'étude EGEA : les trois régions mises en évidence par l'analyse en deux étapes et quatre autres régions : 1p31 pour l'asthme, 11p13 pour les IgE, 13q31 pour le taux d'éosinophiles et 19q13 pour l'HRB. Plus récemment, les analyses de quatre de ces criblages du génome ont concerné la réponse spécifique aux allergènes : réponse aux acariens dans les familles caucasiennes et africaines-américaines de l'étude collaborative américaine (Hizawa et coll., 1998a) et réponse à une batterie d'allergènes chez les Huttérites (Ober et coll., 1999), dans l'étude allemande (Wjst et coll., 1999b) et dans l'étude française EGEA (Meunier et coll., 2000). Comme indiqué dans le tableau 5.III, l'étude CSGA a mis en évidence deux nouvelles régions en plus des régions candidates, 5q, 6p et 13q, déjà rapportées avec d'autres phénotypes : 2q21-23 chez les Caucasiens et 8p23-21 chez les Africains-Américains. Chez les Huttérites, les régions principalement impliquées concernent les chromosomes 1p32-31, 5q31-32, 6p21 et

Tableau 5.III : Criblages du génome ; régions détectées pour la réponse spécifique aux allergènes

Régions chromosomiques	États-Unis (CSGA)	États-Unis (Huttérites)	Allemagne	France
1p		1p32-31 SPT*, pollen, blatte	1p36 <i>Der p</i> *	
2q	2q21-23 <i>Der p</i> (Cau)			2q32 <i>Der p</i> *
4q				4q13-21 Phadiatop®*
5p			5p14 Herbacées	
5q	5q23-33 <i>Der p</i> (AA)	5q31-32 Pollen, blatte		
6p	6p21 <i>Der p</i> (Cau)	6p21 SPT, pollen, blatte		
8p	8p23-21 <i>Der p</i> (AA)			
10p				10p13 SPT
11p			11p15 Bouleau	11p15 Pollen
12q			12q13 Chat, bouleau <i>Der p</i>	12q22 Pollen
13q	13q32-34 <i>Der p</i> (Cau)			
16p		16p12 SPT, pollen, acariens, blatte		
17q				17q12-q21 SPT, Phadiatop®

* SPT = positivité des tests cutanés à au moins un allergène, Phadiatop® = positivité des IgE spécifiques à un mélange d'allergènes. Les réponses aux allergènes sont mesurées par les IgE spécifiques dans l'étude CSGA et l'étude allemande et par des tests cutanés chez les Huttérites et dans l'étude française.

Der p = *Dermatophagoïdes pteronyssinus*

16p12 tandis que, dans l'étude allemande, quatre régions principales ont été mises en évidence : 1p36, 5p14, 11p15 et 12q13. L'analyse des familles françaises a conduit à détecter six régions, la région 4q13-21 liée au test Multi-Rast Phadiatop®, mise en évidence par l'approche en deux étapes, plus cinq autres régions, répliquées de régions publiées, dans l'échantillon total : 2q32 pour la réponse à *Dermatophagoïdes Pteronyssinus*, 10p13 pour la positivité à au moins un test cutané, 11p15 and 12q22 pour la réponse au pollen (Timothy Grass Pollen) et 17q12-q21 pour la positivité à au moins un test cutané et au Phadiatop®.

Au total, de nombreuses régions ont été rapportées comme pouvant contenir des gènes prédisposant à l'asthme et à l'atopie. Les résultats, différents selon les études, pourraient en partie s'expliquer par des différences entre populations étudiées constituées de groupes ethniques vivant dans des environnements divers, des différences dans les tailles d'échantillons, structures familiales et mode de recensement des familles, dans la définition des phénotypes et dans les méthodes d'analyse. Ces différentes liaisons génétiques rapportées dans la littérature peuvent aussi refléter la complexité des mécanismes impliqués et la multiplicité des déterminants génétiques de l'asthme et de l'atopie. Cependant, la compilation de l'ensemble des résultats, obtenus par criblages du génome et par études de régions candidates (voir paragraphe suivant), indique que les régions les plus fréquemment mises en évidence concernent les chromosomes 5q, 6p, 11q et 12q (Cookson, 1999, pour une revue). Notons aussi que trois des cinq criblages du génome ont rapporté des liaisons avec les chromosomes 13q et 19q. Des études collaboratives, telles que nous nous proposons de le faire en regroupant des familles françaises, britanniques et italiennes (recensées de la même façon par un sujet asthmatique et avec une même définition des phénotypes), apparaissent nécessaires pour mieux caractériser les régions d'intérêt, ayant une forte probabilité de contenir les déterminants génétiques de l'asthme et des phénotypes associés, pour être explorées plus finement et aboutir au clonage des gènes.

Études de gènes candidats : analyses de liaison et études d'association

Les études d'association de l'asthme et des phénotypes intermédiaires avec des polymorphismes de gènes candidats peuvent faire suite à des analyses de liaison préalables indiquant l'implication possible d'une région candidate ou bien être effectuées directement avec des gènes candidats connus. De nombreuses études d'association ont été publiées dans la littérature et ce sont celles qui concernent les gènes candidats appartenant à des régions mises en évidence par analyses de liaison (*linkage*) que nous allons présenter. Nous présenterons successivement les résultats obtenus dans les régions suivantes : région 5q avec le cluster des gènes des cytokines et le récepteur β 2-adrénérique, région 6p21 avec le système d'histocompatibilité HLA, région 11q avec le gène codant pour la chaîne β du récepteur à haute affinité pour les IgE, région 12q qui contient de nombreux gènes candidats (dont le gène de l'interféron-gamma) et région 16p avec le gène codant pour la chaîne α du récepteur de l'interleukine 4 (IL-4).

Chromosome 5q

La région 5q comporte un grand nombre de gènes candidats : le complexe des interleukines (*IL-3, 4, 5, 9 et 13*), cytokines qui régulent la réponse immunitaire et allergique à différentes étapes, le gène du récepteur aux glucocorticoïdes (*GRL1*) et le gène du récepteur $\beta 2$ adrénergique (*ADRB2*). Cette région couvre environ 15 à 20 centimorgans (cM) et a été mise en évidence par analyse de liaison dans la population amish aux États-Unis pour le taux basal d'IgE (Marsh et coll., 1994) et dans des familles hollandaises pour les IgE et l'HRB (Meyers et coll., 1994 ; Postma et coll., 1995). Cette région a aussi été détectée par deux criblages du génome, dans l'étude collaborative américaine et chez les Huttérites. À la suite des premières analyses qui ont mis en évidence cette région, le chromosome 5q a fait l'objet de nombreuses analyses de liaison qui se sont révélées positives pour la plupart d'entre elles mais aussi négatives pour d'autres (Wilkinson et Holgate, 1996 pour une revue). Parmi les études positives les plus récentes, citons la liaison de 5q avec la réponse spécifique aux allergènes (Hizawa et coll., 1998b) et le taux d'éosinophiles (Martinez et coll., 1998). Les études d'associations avec des polymorphismes de gènes candidats situés en 5q sont présentées dans le tableau 5.IV.

Des polymorphismes fonctionnels ont été décrits au niveau des gènes *IL4*, *IL13*, *CD14* et *ADRB2* et leur association avec l'asthme et l'atopie a été recherchée (tableau 5.IV). Un polymorphisme dans la région promotrice du gène de l'*IL-4* (-590 C/T), influençant la transcription du gène *IL4* a été décrit par Rosenwasser et coll., (1995). Ce variant est associé à l'eczéma chez des Japonais (Kawashima et coll., 1998). Cependant, la plupart des autres études n'ont trouvé que peu d'évidence en faveur d'un rôle de ce variant dans la réponse spécifique aux acariens (Walley et Cookson, 1996) ou l'asthme (Noguchi et coll., 1997) ou une mesure de la fonction respiratoire (Burchard et coll., 1999). Une analyse combinée ségrégation-liaison a même exclu ce polymorphisme comme pouvant rendre compte d'une partie de la variabilité des IgE (Dizier et coll., 1999b). Il n'est donc pas clair que le variant -590 C/T influence les phénotypes associés à l'asthme ou l'atopie mais il pourrait être en déséquilibre de liaison avec un autre variant dans le gène *IL4* ou un autre gène situé à proximité. Un autre polymorphisme de l'intron 2 du gène *IL4* a été trouvé associé à l'asthme dans une étude tunisienne (Chouchane et coll., 1999) mais ce variant ne joue pas un rôle dans la variabilité des IgE dans des familles australiennes (Dizier et coll., 1999b).

Récemment, un polymorphisme dans la région promotrice du gène *IL13* (-1055 C/T) a été décrit (Van der Pouw Kraan et coll., 1999). Le génotype -1055 TT est associé à une altération de la régulation de la production d'*IL13* et un excès de sujets homozygotes pour ce génotype a été observé chez des asthmatiques atopiques comparés à des témoins non atopiques. Ce résultat nécessite bien entendu d'être confirmé mais suscite un intérêt particulier au vu d'études expérimentales récentes montrant un rôle de l'*IL-13* dans le développement de l'asthme (Grunig et coll., 1998 ; Wills-Karp et coll., 1998).

Tableau 5.IV : Région 5q ; études d'associations avec des polymorphismes de gènes candidats

Gènes	Variants	Études positives : Phénotype/Population	Études négatives : Phénotype/Population
IL4	Promoteur (- 590 C/T)	Eczéma/Japonais (Kawashima et coll., 1998) IgE aux acariens/Australiens ± (Walley et Cookson, 1996) Asthme/Japonais ± (Noguchi et coll., 1997) Fonction respiratoire/Américains ± (Burchard et coll., 1999)	Asthme-atopie/Britanniques (Walley et Cookson, 1996) IgE totales/Australiens (Dizier et coll., 1999b)
	Intron 2	Asthme/Tunisiens (Chouchane et coll., 1999)	IgE totales/Australiens (Dizier et coll., 1999b)
IL13	Promoteur (- 1 055 C/T) Gln110Arg	Asthme atopique/Hollandais (Van der Pouw Kraan et coll., 1999) Asthme/Britanniques, Japonais (Heinzmann et coll., 2000)	
CD14	- 159 C/T	- 159 TT : ↑ CD14 sérique, ↓ IgE chez atopiques (Baldini et coll., 1999)	
ADRB2	Arg16Gly Gln27Glu Gly389Arg 5'LC-R19C	Asthme nocturne/Américains (Turki et coll., 1995) Gravité de l'asthme/Canadiens (Weir et coll., 1998) Réactivité bronchique : Américains (Hall et coll., 1995), Italiens (D'Amato, 1998), Australiens (Ramsay et coll., 1999) Taux d'IgE/Britanniques (Dewar et coll., 1997) Réponse aux β2-agonistes/Américains (Martinez et coll., 1997)	Pas d'association avec l'asthme/Britanniques (Dewar et coll., 1997)

Un nouveau variant du gène de l'IL-13, Gln110Arg, est apparu associé à l'asthme plutôt qu'au taux d'IgE dans des populations britanniques et japonaises (Heinzmann et coll., 2000).

Un variant fonctionnel a été récemment mis en évidence dans la région promotrice du gène *CD14* (- 59 C/T). La protéine codée par ce gène agit comme un récepteur à haute affinité pour les endotoxines bactériennes (LPS) (Baldini et coll., 1999). Les sujets homozygotes - 159TTT ont des taux sériques plus élevés de CD14 et des taux plus bas d'IgE.

Quatre polymorphismes du gène *ADRB2*, ayant un rôle fonctionnel *in vitro*, ont été décrits par l'équipe de Liggett : arg16gly, gln27glu, gly389arg et 5'LC-R19C (Green et coll., 1994, 1995 ; McGraw et coll., 1998 ; Mason et coll., 1999). Ces variants sont associés à différentes formes de l'asthme, asthme modéré (Weir et coll., 1998) et asthme nocturne (Turki et coll., 1995), à la réactivité bronchique (Hall et coll., 1995 ; D'Amato et coll., 1998 ; Ramsay et coll., 1999), au taux d'IgE totales (Dewar et coll., 1997) et à la réponse aux

β 2-agonistes (Martinez et coll., 1997). Cependant, ces associations n'expliquent pas les liaisons rapportées avec les phénotypes associés à l'atopie.

Chromosome 6p

Le complexe *HLA* (*Human Leucocyte Antigen*) sur le chromosome 6p a été la première région candidate au niveau de laquelle des associations avec la réponse IgE spécifique ont été rapportées (Howel et Holgate, 1996 pour une revue). De nombreux gènes extrêmement polymorphes ont été décrits au sein du complexe *HLA* dont les gènes *HLA* de classe II (*HLA-DR*, *DP* et *DQ*) qui codent pour des molécules impliquées dans la présentation des antigènes étrangers au récepteur des lymphocytes T. Des associations ont été mises en évidence entre allèles de gènes de classe II et la production d'IgE spécifiques à des allergènes particuliers, la première étant l'association de *HLA-DR2* avec l'ambrosie (Levine et coll., 1972). Cependant, des résultats très discordants ont été rapportés pour les réponses IgE à d'autres allergènes purifiés, probablement en raison de la petite taille des échantillons et de la multiplicité des allèles *HLA* testés.

À l'heure actuelle, les résultats les plus solides concernent les associations suivantes (tableau 5.V) : *Amb a V* (sous-type de l'ambrosie) et *DRB1*15*, *Alta a I* (moisissure *Alternaria*) et *DRB1*04*, *Bet v I* (*Betula verrucosa* du bouleau) et *DRB3*0101* et *Par o I* (*Parietaria officinalis*) et *DRB1*1101* et/ou *1104* (Marsh et coll., 1992, Fischer et coll., 1992, Sparholt et coll., 1994 ; Young et coll., 1994 ; D'Amato et coll., 1996). De nombreux résultats positifs et négatifs d'associations de *HLA* avec d'autres réponses allergiques spécifiques ont été rapportés et nécessitent d'être confirmés (Moffatt et Cookson, 1996 pour une revue). Des allèles *HLA-II* sont aussi associés à l'asthme induit par l'aspirine (Dekker et coll., 1997) et des associations d'antigènes *HLA* à des asthmes professionnels ont été rapportées (voir dernier paragraphe). Il existe aussi des réactions croisées entre allergènes des pollens et allergènes présents dans les produits alimentaires, tels que cacahuètes, noisettes et carottes (tableau 5.V), qui apparaissent associés aux mêmes allèles *HLA* (Boehncke et coll., 1998).

De plus, les gènes codant pour les chaînes α et β du récepteur des lymphocytes T, sur les chromosomes 14q et 7q, peuvent moduler la réponse allergique spécifique en interagissant avec les gènes *HLA*. Des liaisons de cette réponse ont été observées avec le gène *TCR- α/δ* (Moffatt et coll., 1994, Mansur et coll., 1999) mais l'association de l'allèle *V α 8.1* avec la réponse aux acariens (Moffatt et coll., 1997) nécessite d'être confirmée. Une étude dans la population japonaise a rapporté une liaison du gène *TCR- β* avec les IgE totales et spécifiques et aussi avec l'asthme (Noguchi et coll., 1998).

Le *Tumor Necrosis Factor* (TNF), dont le locus est situé au niveau de la région de classe III du complexe *HLA*, est aussi un bon candidat en tant que modulateur des mécanismes immunitaires et inflammatoires. Il est retrouvé en

Tableau 5.V : Région 6p21 ; études d'associations avec des polymorphismes de gènes candidats

Gènes	Variants	Études positives : Phénotype/Population	Études négatives : Phénotype/Population
HLA		Réponse spécifique aux pneumallergènes : (Howell et Holgate, 1996 ; Moffatt et Cookson, 1996 pour revues)	De nombreuses études n'ont pas confirmé les résultats positifs rapportés
	DRB1*15 DRB1*04 DRB3*0101 DRB1*1101 et/ou 1104	Ambroisie : <i>Amb a V</i> Moisissure : <i>Alt a I</i> Bouleau : <i>Bet v I</i> Pariétaire : <i>Par o I</i>	
	DRB1*01 - DQB1*0501 (bouleau, noisette) DRB1*08 (pollen, cacahuète) DRB1*12 (bouleau, carotte)	Réactions croisées : allergie au pollen et d'origine alimentaire (Boehncke et coll., 1998)	
	DPB1*0301↑ DPB1*0401↓	Asthme à l'aspirine (Dekker et coll., 1997)	
TNF- α	LT α NcoI*1/TNF-308*2 indépendant de HLA-DR	Asthme/Britanniques (Moffatt et Cookson, 1997)	
	LT α NcoI*1/TNF-308*2/HLA DRB1*02	Asthme, réactivité bronchique/Australiens (Moffatt et coll., 1999)	Pas association avec asthme ; faible association avec HRB/Britanniques (Campbell et coll., 1996)
	TNF-308*2	HRB/Britanniques (Li Kam Wa et coll., 1999) Asthme/Canadiens (Chagani et coll., 1999)	

excès dans les voies aériennes de sujets asthmatiques. Des polymorphismes des gènes *TNF- α* et *LT- α* (lymphotoxine) au niveau du complexe TNF sont associés à l'asthme (allèles TNF-380*2 et LT α NcoI*1) et à l'hyperréactivité bronchique (Moffatt et coll., 1997, 1999 ; Chagani et coll., 1999 ; Li Kam Wa et coll., 1999).

Au total, bien que les gènes des complexes HLA et TNF apparaissent jouer un rôle, il n'est pas certain que les associations de HLA avec la réponse spécifique et du TNF avec l'asthme rendent compte des liaisons rapportées avec la région 6p21 par plusieurs criblages du génome. Il est donc possible que d'autres gènes de cette région puissent intervenir comme facteurs de susceptibilité liés à l'asthme et à l'atopie.

Chromosome 11q

110 La région 11q a été la première région trouvée liée à l'atopie (définie par des taux d'IgE totales élevés, une réponse IgE spécifique et/ou des tests cutanés

positifs aux allergènes communs ; Cookson et coll., 1989), bien que cette liaison ait soulevé de nombreuses controverses (Cookson, 1996 pour une revue). Plus récemment, cette région a été retrouvée liée à l'atopie par deux criblages du génome (Daniels et coll., 1996 ; Dizier et coll., 2000), à l'hyper-réactivité bronchique (Van Herwerden et coll., 1995) et à la réponse spécifique aux allergènes (Palmer et coll., 1998 ; Hizawa et coll., 1998b). Cette région contient plusieurs gènes candidats dont le gène de la sous-unité β du récepteur à haute affinité pour les IgE (FC ϵ RI- β ou *FCER1B*). La molécule FC ϵ RI joue un rôle clé dans le processus allergique en initiant la libération par les mastocytes de médiateurs de l'inflammation et de cytokines qui augmentent en amont la production des IgE. À l'heure actuelle, trois variants dans la partie codante de ce gène ont été décrits (tableau 5.VI) : ile181leu, val183leu, et glu237gly (ou E237G). Le premier variant, ile181leu, ou la combinaison des deux variants 181leu/183leu sont apparus associés à l'atopie et transmis préférentiellement par les mères dans des populations britanniques et australiennes (Shirakawa et coll., 1994 ; Hill et coll., 1995). Cependant, ces variants n'ont pas pu être détectés dans d'autres études européennes. La faible fréquence de ces variants dans les populations d'origine européenne remet en question le rôle de ces variants dans ces populations. Le variant E237G est apparu associé à la fois à l'hyper-réactivité bronchique et à la réponse spécifique aux herbacées et aux acariens chez des Britanniques (Hill et Cookson, 1996) ainsi qu'à l'asthme atopique et aux taux d'IgE chez des Japonais (Shirakawa et coll., 1996). Deux autres polymorphismes, qui n'entraînent pas de changements d'acides aminés dans la protéine (*Rsal-in2* et *Rsal-ex7*), ont été rapportés associés à l'eczéma et à l'asthme (Cox et coll., 1998) et aux phénotypes associés à l'atopie (Palmer et coll., 1999). Le gène (FC ϵ RI- β) semble donc impliqué dans la pathogenèse de l'allergie, mais les variants fonctionnels en cause restent à identifier.

D'autres études ont trouvé des liaisons avec la région 11q mais pas précisément dans la même région que le gène *FCER1B* (Doull et coll., 1996 ; Hizawa et coll., 1998b). À proximité du gène *FCER1B*, est situé le gène *CC16*, codant pour la protéine sécrétoire Clara impliquée dans l'inflammation des voies aériennes, qui a été trouvé associé à l'asthme (Laing et coll., 1998). Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé dans des populations britanniques et japonaises (Gao et coll., 1998).

Une transmission préférentielle d'origine maternelle de gènes de susceptibilité au niveau de la région 11q a été rapportée par plusieurs études (Cookson et coll., 1992 ; Deichmann et coll., 1996 ; Martinati et coll., 1996 ; Mao et coll., 1997, Moffatt et Cookson, 1998). Différents mécanismes pourraient rendre compte de ces observations, parmi lesquels l'existence de taux de recombinaison différents chez l'homme et chez la femme, un phénomène d'empreinte parentale et/ou des interactions mère-fœtus.

Tableau 5.VI : région 11q13 ; études d'associations avec des polymorphismes de gènes candidats

Gènes	Variants	Études positives : Phénotype/Population	Études négatives : Phénotype/Population
CC16	Exon 1 (38 A/G)	Asthme/Australie (Laing et coll., 1998)	Pas association/Britanniques & Japonais (Gao et coll., 1998)
FCER1B	Ile181Leu	Atopie (Ile181)/Britanniques (Shirakawa et coll., 1994)	Polymorphisme non retrouvé dans des populations européennes
	Val183Leu	Association 181Ile/183Leu faible à atopie & HRB/Australiens (Hill et coll., 1995)	
	Glu237Gly (E237G)	HRB, réponse aux acariens/Australiens (Hill et Cookson, 1996) Asthme atopique IgE/Japonais (Shirakawa et coll., 1996)	
	Intron2 (<i>RsaI-in2</i>)	Eczéma et asthme/Britanniques (Cox et coll., 1998)	
	Exon 7 (<i>RsaI-ex7</i>)	Asthma, IgE, RAST IgE, RAST, EOS/Australiens (Palmer et coll., 1999)	

Chromosome 12q

Barnes et coll. (1996) ont été les premiers à mettre en évidence une liaison de la région 12q avec le taux d'IgE totales et l'asthme dans une population des Caraïbes (île de la Barbade) et chez les Amish. Une liaison avec différents marqueurs de cette région a été rapportée par la plupart des criblages du génome (tableau 5.II) ainsi que par d'autres études ciblées sur cette région dans des familles allemandes (Nickel et coll., 1997) et britanniques (Wilkinson et coll., 1998). La région liée s'étend sur au moins 40 cM suggérant l'implication vraisemblable de plusieurs gènes de susceptibilité à l'asthme et l'atopie. Cette région contient de nombreux gènes candidats dont le gène de l'interféron gamma (*IFNG*), un gène codant pour un facteur de croissance des mastocytes (*MGF*), la leucotriène A4 hydrolase (*LTA4H*), le gène *IGF1* (*insulin-like growth factor 1*), le gène *NOS1* (*nitric oxide synthase 1*) et des gènes codant pour des facteurs de transcription (*NFYB* et *STAT6*). Ces gènes ont encore été peu étudiés. Des analyses d'association-liaison au niveau familial n'ont pas mis en évidence un rôle du gène *IFNG* dans la population de la Barbade (Barnes et coll., 1999) ni chez les Huttérites (Ober et coll., 1998, 1999). Des polymorphismes du gène *NOS1*, situé dans la partie distale du chromosome 12, sont apparus associés à l'asthme dans des populations américaines et britanniques (Grasemann et coll., 1999 ; Gao et coll., 2000) mais ceci nécessite d'être confirmé.

Chromosome 16p

Deux études ont mis en évidence une liaison du marqueur D16S1401 dans la région 16p21 avec la réponse spécifique aux allergènes, taux d'IgE spécifique (Deichmann et coll., 1998) ou tests cutanés (Ober et coll., 1999). Ce marqueur est situé à 5 cM du gène *IL4RA* codant pour la chaîne α du récepteur de l'IL-4, qui sert aussi de chaîne α au récepteur de l'IL-13. IL-4 et IL-13 sont des cytokines ayant des effets pléiotropiques et jouent un rôle central dans les réactions inflammatoires IgE-dépendantes (Shirakawa et coll., 2000, pour une revue). Plusieurs variants ont été systématiquement identifiés dans le gène *IL4RA* par Deichmann et coll. (1997), dont sept correspondent à des substitutions d'acides aminés. Un autre variant gln551arg (anciennement R576) a été mis en évidence et est associé à une forme grave d'eczéma et au syndrome hyper-IgE (Hershey et coll., 1997). Des études *in vitro* ont montré que l'allèle 551arg était associé à une augmentation de l'expression de CD23 ou Fc ϵ R2 (récepteur à basse affinité pour les IgE) sur les cellules mononucléées et à une diminution de la fixation de la protéine tyrosine phosphatase SHP1 sur le récepteur de l'IL-4 (Hershey et coll., 1997). Cependant, ces résultats n'ont pas été confirmés par d'autres études (Wang et coll., 1999) et une association inverse du variant Arg551 avec un taux bas d'IgE a été observé dans une population allemande (Kruse et coll., 1999). En fait, dans cette population, l'allèle Arg551 était associé à l'allèle 478pro d'un autre variant (ser478pro) et ces deux allèles agissaient de façon synergique pour influencer des voies de signalisation passant par le gène *IL4RA*. Par ailleurs, Mitsuyasu et coll. (1998) ont rapporté une association du variant ile50val avec l'asthme atopique chez des Japonais et ont montré que ce variant régula positivement la synthèse des IgE et l'activation de STAT6. Ce variant semble important pour stimuler les voies de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13 (Schulte et coll., 1997). Au total, au moins trois variants du gène *IL4RA* sont associés à des modifications fonctionnelles et des allèles de ces variants sont associés à des phénotypes de l'atopie (Shirakawa et coll., 2000). Une étude systématique récente de huit variants dans la partie codante du gène *IL4RA* chez les Huttérites et dans les familles américaines de l'étude CSGA (Ober et coll., 2000) a montré une association de différentes combinaisons de ces allèles avec l'atopie ou l'asthme et a suggéré que d'autres variants situés en dehors de la partie codante du gène (partie régulatrice ou introns) pourraient être impliqués dans la susceptibilité à ces phénotypes. L'ensemble des résultats positifs observés dans différentes populations, américaines, allemandes et japonaises, suggèrent donc fortement un rôle du gène *IL4RA* dans la susceptibilité à l'atopie (tableau 5.VII).

Interactions gène-environnement

À l'heure actuelle, peu d'études ont recherché des interactions entre facteurs génétiques et environnementaux. Ceci peut être en partie dû au fait que le

Tableau 5.VII : Région 16p12 ; études d'associations avec le gène codant pour la chaîne α du récepteur de l'IL-4

Gène	Variants	Études positives : Phénotypes/Population	Études négatives : Phénotypes/Population
IL4RA	Gln551Arg (R576)	Hyper-IgE et eczéma/Américains (Hershey et coll., 1997)	Pas association avec asthme & atopie/Japonais (Noguchi et coll., 1999)
	Ser478Pro	Taux bas d'IgE (478 pro & 551 arg)/Allemands (Deichmann et coll., 1999)	
	Ile50Val	Asthme atopique/Japonais (Mitsuyasu et coll., 1998)	
	Combinaison de variants	Asthme, atopie/Huttérites, Américains (Ober et coll., 2000)	

rôle de variants génétiques intervenant directement dans la susceptibilité à l'asthme ou l'atopie n'a pas été encore démontré. Le contrôle génétique de la réponse spécifique à des allergènes représente un exemple d'interactions gène-environnement. Comme cela a été indiqué précédemment, des polymorphismes au niveau du complexe HLA sont associés à cette réponse spécifique mais d'autres gènes sont vraisemblablement impliqués. Parmi ces gènes, on peut citer les gènes *TCR- α* et *β* et ceux, non encore connus et situés dans les régions détectées par criblage du génome. Plusieurs des pneumallergènes habituellement testés peuvent être communs ou avoir des réactions croisées avec ceux associés à l'asthme professionnel. Certains des gènes impliqués dans la manifestation de l'atopie, en général, et dans l'asthme pourraient donc être les mêmes, quels que soient les allergènes en cause dans l'environnement domestique, extérieur ou professionnel.

En ce qui concerne les agents chimiques, des associations du système HLA avec la réponse aux anhydrides d'acides organiques ont été étudiées chez des travailleurs exposés. Un effet protecteur des antigènes HLA-A25 et HLA-A32 a été suggéré en comparant des travailleurs sensibilisés par rapport aux travailleurs non sensibilisés (Nielsen et coll., 1996). Cependant, d'autres études sont nécessaires pour confirmer ce résultat. Une association négative de l'allèle HLA-DQ1 a aussi été rapportée avec l'asthme induit par l'isocyanate (Bignon et coll., 1994). Des études expérimentales chez la souris ont montré que la sensibilisation au chlorure de chrome est contrôlée par le complexe H2, équivalent de HLA chez l'homme (Ishii et coll., 1993).

Les phénotypes « acétyleurs lents/rapides » et les gènes *NAT* correspondants, connus pour être associés à certains cancers (voir chapitre précédent), ont aussi été étudiés dans le contexte des maladies allergiques. En effet, comme cela a été mentionné dans les chapitres précédents, l'acétylation est une étape importante dans la biotransformation des xénobiotiques. Différentes études ont suggéré que l'acétylation pourrait influencer le processus d'inactivation d'amines biogènes en excès dans l'organisme, incluant l'histamine qui est

responsable des réactions allergiques (Maslinski et Fogel, 1991). Il a été montré que l'activité de l'enzyme NAT2 était importante dans la régulation de la libération de l'histamine (Scheuch et coll., 1996). Des comparaisons cas (allergiques)/témoins (non allergiques) ont mis en évidence une fréquence plus élevée des génotypes correspondant au phénotype « acétyleur lent » chez des sujets allergiques ayant des manifestations cliniques différentes (Zieliska et coll., 1997 ; Gawroska et coll., 1999). Deux autres études, l'une chez des sujets ayant une allergie cutanée à la p-phénylènediamine (Kawakubo et coll., 1997), composé souvent présent dans la teinture des cheveux, et l'autre chez des sujets ayant des réactions d'hypersensibilité aux sulfonamides (Rieder et coll., 1991), ont confirmé l'association du phénotype « acétyleur lent » avec l'allergie. En revanche, le phénotype « acétyleur rapide » a été plus fréquemment observé chez des sujets ayant une allergie de contact, sensibilisés aux composés aryl para-substitués (Schnuch et coll., 1998). Deux hypothèses étaient émises pour cette dernière observation : ou bien l'acétylation de ces composés chimiques augmente la sensibilisation des sujets (hypothèse fonctionnelle), ou bien le génotype NAT2 est l'un des facteurs génétiques augmentant la susceptibilité aux allergies de contact.

Les études de pharmacogénétique sont un autre exemple d'interaction entre susceptibilité génétique et réponse à un agent extérieur (médicament). Des études récentes ont montré qu'un polymorphisme du gène du récepteur β_2 adrénergique (Gln/Glu 27) influence la réactivité bronchique après un traitement prolongé aux β_2 -agonistes (Hall et coll., 1995) et qu'un variant dans la région promotrice du gène 5-lipoxygénase (ALOX5), qui intervient dans le métabolisme des leucotriènes, influence la réponse à des inhibiteurs de ce gène (Drazen et coll., 1998).

En conclusion, si les avancées dans le domaine de la génétique moléculaire combinées aux développements des méthodes statistiques ont permis de mettre en évidence plusieurs régions du génome impliquées dans l'asthme et l'atopie, il reste à franchir plusieurs étapes avant d'élucider les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces maladies complexes. De multiples gènes de susceptibilité semblent intervenir, certains d'entre eux pouvant avoir un effet pléiotropique sur différents phénotypes et un même phénotype pouvant lui-même être déterminé par plusieurs gènes. Des résultats positifs obtenus dans des populations ne sont pas confirmés dans d'autres. Cette discordance des résultats peut en partie s'expliquer par une définition différente des phénotypes étudiés, un mode de recensement différent des données (aléatoire, par des sujets asthmatiques ou atopiques), des différences entre origines ethniques des populations étudiées soumises à des environnements différents, et aussi le caractère complexe et hétérogène de ces pathologies. Les études d'association ont suggéré un rôle de plusieurs variants génétiques mais la démonstration de leur implication fonctionnelle doit être faite. La caractérisation des déterminants génétiques fonctionnels de l'asthme et des phénotypes associés pourra

conduire à mieux comprendre les interactions entre les facteurs de susceptibilité génétique et de l'environnement, pouvant intervenir comme facteurs étiologiques ou éléments aggravants des manifestations cliniques de la maladie.

Les progrès dans l'identification des gènes de susceptibilité à l'asthme et l'allergie nécessitent des ressources importantes incluant la mise en commun de grands échantillons de données familiales, le développement de techniques de génotypage et de séquençage des gènes encore plus performantes ainsi que le développement de méthodes statistiques plus générales intégrant les effets de plusieurs gènes et de facteurs de l'environnement agissant sur plusieurs phénotypes corrélés. C'est l'identification de ces gènes et la compréhension de leurs interactions avec les facteurs de l'environnement qui pourra conduire à mieux définir les groupes de sujets à risque et à développer les thérapeutiques adaptées aux mécanismes moléculaires de ces pathologies.

BIBLIOGRAPHIE

BALDINI M, LOHMAN IC, HALONEN M, ERICKSON RP, HOLD PG, MARTINEZ FD. A polymorphism in the 5' flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999, **20** : 976-983

BARNES KC, FREIDHOFF LR, NICKEL R, CHIU YF, JUO SH et coll. Dense mapping of chromosome 12q13.12-q23.3 and linkage to asthma and atopy. *J Allergy Clin Immunol* 1999, **104** : 485-491

BARNES KC, NEELY JD, DUFFY DL, FREIDHOFF LR, BREAZEALE DR et coll. Linkage of asthma and total serum IgE concentration to markers on chromosome 12q : evidence from afro-caribbean and caucasian populations. *Genomics* 1996, **37** : 41-50

BIGNON JS, ARON Y, JU LY, KOPFERSCHMITT MC, GARNIER R et coll. HLA class II alleles in isocyanate-induced asthma. *Am J Resp Crit Care Med* 1994, **149** : 71-75

BOEHNCKE WH, LOELIGER C, KUEHNEL P, KALBACHER H, BÖHM BO, GALL H. Identification of HLA-DR and -DQ alleles conferring susceptibility to pollen allergy and pollen associated food allergy. *Clin Exp Allergy* 1998, **28** : 434-441

BONNEY GE. On the statistical determination of major gene mechanisms in continuous human traits : regressive models. *Am J Med Genet* 1984, **18** : 731-749

BONNEY GE. Regressive logistic models for familial diseases and other binary traits. *Biometrics* 1986, **42** : 611-625

BURCHARD EG, SILVERMAN EK, ROSENWASSER LJ, BORISH L, YANDAVA C et coll. Association between a sequence variant in the IL-4 gene promoter and FEV(1) in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **160** : 919-922

116 BURROWS B. Allergy and the development of asthma and bronchial hyperresponsiveness. *Clin Exp Allergy* 1995, **25** : 15-16

CAMPBELL DA, LI KAM WA E, BRITTON J, HOLGATE ST, MARKHAM AF, MORRISON JF. Polymorphism at the tumour necrosis factor locus and asthma. *Monogr Allergy* 1996, **33** : 125-137

CHAGANI T, PARE PD, ZHU S, WEIR TD, BAI TR et coll. Prevalence of tumor necrosis factor- α and angiotensin converting enzyme polymorphisms in mild/moderate and fatal/near-fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **160** : 278-282

CHOUCHANE L, SFAR I, BOUSAFFARA R, EL KAMEL A, SFAR MT, ISMAIL A. A repeat polymorphism in interleukin-4 gene is highly associated with specific clinical phenotypes of asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 1999, **120** : 50-55

COOKSON WO, SHARP PA, FAUX JA, HOPKIN JM. Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet* 1989, **1** : 1292-1295

COOKSON WO, YOUNG RP, SANDFORD AJ, MOFFATT ME, SHIRAKAWA T et coll. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet* 1992, **340** : 381-384

COOKSON W. The genetics of asthma. In : Genetic approaches to noncommunicable diseases. BERG K, BOULYJENKOV V, CHRISTEN Y Eds. Springer-Verlag, 1996, 79-96

COOKSON W. The alliance of genes and environment in asthma and allergy. *Nature* 1999, **402** : B5-B11

COX HE, MOFFATT ME, FAUX JA, WALLEY AJ, COLEMAN R et coll. Association of atopic dermatitis to the beta subunit of the high affinity immunoglobulin E receptor. *Br J Dermatol* 1998, **138** : 182-187

CSGA (*The Collaborative Study on the Genetics of Asthma*). A genome-wide search for asthma susceptibility genes loci in ethnically diverse populations. *Nature Genetics* 1997, **15** : 389-392

D'AMATO M, SCOTTO D'ABUSCO A, MAGGI E, MENNA T, SACERDOTI G et coll. Association of responsiveness to the major pollen allergen of *Parietaria officinalis* with HLA-DRB1* alleles : a multicenter study. *Human Immunol* 1996, **46** : 100-106

D'AMATO M, VITIANI LR, PETRELLI G, FERRIGNO L, DI PIETRO A et coll. Association of persistent bronchial hyperresponsiveness with β_2 -adrenoceptor (ADRB2) haplotypes. *Am J Respir Crit Med* 1998, **158** : 1968-1973

DANIELS SE, BHATTACHARRYA S, JAMES A, LEAVES NI, YOUNG A et coll. A genome wide search for quantitative trait loci underlying asthma. *Nature* 1996, **383** : 247-250

DEICHMANN KA, STARKE B, SCHLENTHER S, HEINZMANN A, SPARHOLT SH et coll. Linkage and association studies of atopy and the chromosome 11q13 region. *J Med Genet* 1999, **36** : 379-382

DEICHMANN K, BARDUTZKY J, FORSTER J, HEINZMANN A, KUEHR J. Common polymorphisms in the coding part of the IL-4 receptor gene. *Biochem Biophys Res Comm* 1997, **231** : 696-697

DEICHMANN KA, HEINZMANN A, FORSTER J, DISCHINGER S, MEHL C et coll. Linkage and allelic association of atopy and markers flanking the IL4-receptor gene. *Clin Exp Allergy* 1998, **28** : 151-155

DEKKER JM, NIZANKOWSKA E, SCHMITZ-SCHUMANN M, PILE K, BOCHENEK G et coll. Aspirin-induced asthma and HLA-DRB1 and HLA-DPB1 genotypes. *Clin Exp Allergy* 1997, **27** : 574-577

DEMENAIS F, MURIGANDE C, BONNEY GE. Search for faster methods of fitting regressive models to quantitative traits. *Genet Epidemiol* 1990, **7** : 319-334

DEMENAIS F, LAING AE, BONNEY GE. Numerical comparisons of two formulations of the regressive models with the mixed model in segregation analysis of discrete traits. *Genet Epidemiol* 1992, **9** : 419-435

DEWAR JC, WILKINSON J, WHEATLEY A, THOMAS NS, DOULL I et coll. The glutamine 27 beta2-adrenoceptor polymorphism is associated with elevated IgE levels in asthmatic families. *J Allergy Clin Immunol* 1997, **100** : 261-265

DIZIER MH, BESSE-SCHMITTLER C, GUILLOUD-BATAILLE M, ANNESI-MAESANO I, BOUS-SAHA M et coll. Genome screen for asthma and related phenotypes in the French EGEA study. *Am J Resp Crit Care Med* 2000, **162** : 1812-1818

DIZIER MH, JAMES A, FAUX J, MOFFAT ME, MUSK AW et coll. Segregation analysis of the specific response to allergens : a recessive major gene controls the specific IgE response to Timothy Grass Pollen. *Genet Epidemiol* 1999a, **16** : 305-315.

DIZIER MH, SANDFORD A, WALLEY A, PHILIPPI A, COOKSON W, DEMENAIS F. Indication of linkage of serum IgE levels to the interleukin-4 gene and exclusion of the contribution of the (- 590 C to T) interleukin-4 promoter polymorphism to IgE variation. *Genet Epidemiol* 1999b, **16** : 84-94

DOULL IJ, LAWRENCE S, WATSON M, BEGISHVILI T, BEASLEY RW et coll. Allelic association of gene markers on chromosomes 5q and 11q with atopy and bronchial hyperresponsiveness. *Am J Resp Crit Care Med* 1996, **153** : 1280-1284

DRAZEN JM, YANDAVA CN, DUBE L, SZCZERBACK N, HIPPENSTEEL R et coll. Pharmacogenetic association between ALOX5 promoter genotype and the response to anti-asthma treatment. *Nat Genet* 1999, **22** : 168-170

FISCHER GF, PICKL WF, FAE I, EBNER C, FERREIRA F et coll. Association between IgE response against Bet v I, the major allergen of birch pollen, and HLA-DRB alleles. *Hum Immunol* 1992, **33** : 259-265

GAO PS, MAO XQ, KAWAI M, ENOMOTO T, SASAKI S et coll. Negative association between asthma and variants of CC16 (CC10) on chromosome 11q13 in british and japanese populations. *Hum Genet* 1998, **103** : 57-59

GAO PS, KAWADA H, KASAMATSU T, MAO XQ, ROBERTS MH et coll. Variants of NOS1, NOS2 and NOS3 genes in asthmatics. *Biochem Biophys Res Comm* 2000, **267** : 761-763

GAWRONSKA-SZKLARZ B, LUSZAWSKA-KUTRZEBA T, CZAJA-BULSA G, KURZAWSKI G. Relationship between acetylation polymorphism and risk of atopic diseases. *Clin Pharmacol Ther* 1999, **65** : 562-569

GRASEMAN H, YANDAVA CN, DRAZEN JM. Neuronal NO synthase (NOS1) is a major candidate gene for asthma. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 39-41

GREEN SA, TURKI J, BEJARANO P, HALL IP, LIGGETT SB. Influence of β_2 -adrenergic receptor genotypes on signal transduction in human smooth airway muscle cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1995, **13** : 25-33

- GREEN SA, TURKI J, INNIS M, LIGGETT SB. Amino-terminal polymorphisms of the human β_2 -adrenergic receptor impart distinct agonist-promoted regulatory properties. *Biochemistry* 1994, **33** : 9414-9419
- GRUNIG W, WARNOCK M, WAKIL AE, VENKAYYA R, BROMBACHER F, RENNICK DM. Requirement for IL-13 independently of IL-4 in experimental asthma. *Science* 1998, **282** : 2261-2263
- HALL IP, WHEATLEY A, WILDING P, LIGGETT SB. Association of Glu 27 beta 2-adrenoceptor polymorphism with lower airway reactivity in asthmatic subjects. *Lancet* 1995, **345** : 1213-1214
- HANSON B, MCGUE M, ROITMAN-JONSHON B, SEGAL NL, BOUCHARD TJ, BLUMENTHAL NIN. Atopic disease and immunoglobulin E in twins reared apart and together. *Am J Hum Genet* 1991, **48** : 873-879
- HEINZMANN A, MAO XQ, AKAIWA M, KREOMER RT, GAO PS et coll. Genetic variants of IL-13 signalling and human asthma and atopy. *Hum Mol Genet* 2000, **9** : 549-559
- HERSHEY GKK, FRIEDRICH MF, ESSWEIN LA, THOMAS ML, CHATILA TA. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the α subunit of the interleukin-4 receptor. *New Engl J Medicine* 1997, **37** : 1720-1728
- HILL MR, JAMES AL, FAUX JA, RYAN G, HOPKIN JM et coll. Fc ϵ RI- β polymorphism and risk of atopy in a general population sample. *Br Med J* 1995, **311** : 776-779
- HILL MR, COOKSON WO. A new variant of the β subunit of the high-affinity receptor for immunoglobulin E (Fc ϵ RI- β E237G) : Associations with measures of atopy and bronchial hyperresponsiveness. *Hum Mol Genet* 1996, **5** : 959-962
- HIZAWA N, FREIDHOFF LR, CHIU YF, EHRlich E, LUEHR CA et coll. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). Genetic regulation of *Dermatophagoides pteronyssinus* specific IgE responsiveness : a genome-wide multipoint linkage analysis in families recruited through 2 asthmatic sibs. *J Allergy Clin Immunol* 1998a, **102** : 436-442
- HIZAWA N, FREIDHOFF LR, EHRlich E, CHIU YF, DUFFY DL et coll. Genetic influences of chromosomes 5q31-q33 and 11q13 on specific IgE responsiveness to common inhaled allergens among african american families. Collaborative Study on the Genetics of Asthma (CSGA). *J Allergy Clin Immunol* 1998b, **102** : 449-453
- HOLBERG CJ, ELSTON RC, HALONEN M, WRIGHT AL, TAUSSIG LM et coll. Segregation analysis of physician-diagnosed asthma in hispanic and non hispanic white families. *Am J Resp Crit Care Med* 1996, **154** : 144-150
- HOLBERG CJ, HALONEN M, WRIGHT AL, MARTINEZ FD. Familial aggregation and segregation analysis of eosinophil levels. *Am J Resp Crit Care Med* 1999, **5** : 1604-1610
- HOPP RJ, BEWTRA AK, WATT GD, NAIR NM, TOWNLEY RG. Genetic analysis of allergic disease in twins. *J Allergy Clin Immunol* 1984, **73** : 265-270
- HOWELL WM, HOLGATE ST. Human leukocyte antigen genes and allergic disease. *Monogr Allergy* 1996, **33** : 53-70
- ISHII N, TAKAHASHI K, KAWAGUCHI H, NAKAJIMA H, TANAKA S, AOKI I. Genetic control of delayed-type hypersensitivity to chromium chloride. *Int Arch Allergy Immunol* 1993, **100** : 333-337

JENKINS MA, HOPPER JL, GILES GG. Regressive logistic modeling of familial aggregation for asthma in 7,934 population-based nuclear families. *Genet Epidemiol* 1997, **14** : 317-332

KAUFFMANN F, DIZIER MH, PIN I, PATY E, GORMAND F et coll. Epidemiological study of the genetics and environment of asthma, bronchial hyperresponsiveness, and atopy : phenotype issues. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **156** : S123-S129

KAUFFMANN F, DIZIER MH, ANNESI-MAESANO I, BOUSQUET J, CHARPIN D et coll. EGEA (Epidemiological study on the Genetics and Environment of Asthma, bronchial responsiveness and atopy) – Descriptive characteristics. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 17-22

KAWAKUBO Y, NAKAMORI M, SCHOPF E, OHKIDO M. Acetylator phenotype in patients with p-phenylenediamine allergy. *Dermatology* 1997, **195** : 43-45

KAWASHIMA T, NOGUCHI E, ARINAMI T, YAMAKAWA-KOBAYASHI K, NAKAGAWA H et coll. Linkage and association of an interleukin-4 gene polymorphism with atopic dermatitis in japanese families. *J Med Genet* 1998, **35** : 502-504

KRUGLYAK L, LANDER ES. Complete multipoint sib-pair analysis of qualitative and quantitative traits. *Am J Hum Genet* 1995, **57** : 439-454

KRUSE S, JAPHA T, TEDNER M, SPARHOLT SH, FORSTER J et coll. The polymorphisms S503P and Q576R in the interleukin-4 receptor α gene are associated with atopy and influence the signal transduction. *Immunology* 1999, **96** : 365-371

LAING IA, GOLDBLATT J, EBER E. A polymorphism of the CCL6 gene is associated with an increased risk of asthma. *J Med Genet* 1998, **35** : 463-467

LALOUEL JM, RAO DC, MORTON NE, ELSTON RC. A unified model for complex segregation analysis. *Am J Hum Genet* 1983, **35** : 816-826

LANDER ES, KRUGLYAK L. Genetic dissection of complex traits : guidelines for interpreting and reporting linkage results. *Nature Genetics* 1995, **11** : 241-244

LAWRENCE S, BEASLEY R, DOULL I, BEGISHVILI B, LAMPE F et coll. Genetic analysis of atopy and asthma as quantitative traits and ordered polychotomies. *Ann Hum Genet* 1994, **58** : 359-368

LEVINE BB, STEMBER RH, FOTINO M. Ragweed hayfever : genetic control and linkage to HL-A haplotypes. *Science* 1972, **178** : 1201-1203

LI KAM WA TC, MANSUR AH, BRITTON J, WILLIAMS G, PAVORD I et coll. Association between -308 tumour necrosis factor promoter polymorphism and bronchial hyperactivity in asthma. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 1204-1208

LOS H, KOPPELMAN GH, POSTMA DS. The importance of genetic influence in asthma. *Eur Resp J* 1999, **14** : 1210-1227

MANSUR AH, BISHOP DT, MARKHAM AF, MORTON NE, HOLGATE ST, MORRISON JFJ. Suggestive evidence for genetic linkage between IgE phenotypes and chromosome 14q markers. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **159** : 1796-1802

MAO XQ, SHIRAKAWA T, SASAKI S, ENOMOTO T, MORIMOTO K, HOPKIN JM. Maternal inheritance of atopy at the Fc epsilon RI beta locus in japanese sibs. *Hum Hered* 1997,

MARSH DG, BLUMENTHAL MN, ISHIKAWA T, RUFFILLI A, SPARHOLT S, FREIDHOFF LR. HLA and specific immune responsiveness to allergens. *In* : HLA and specific immune responsiveness to allergens. TSUJI K, AIZAWA M, SASAZUKI T Eds. Oxford, UK : Oxford University Press 1992, **1** : 765

MARSH DG, NEELY JD, BREAZEALE DR, GHOSH B, FREIDHOFF LR et coll. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994, **264** : 1152-1156

MARTINATI LC, TRABETTI E, CASARTELLI A, BONER AL, PIGNATTI PF. Affected sib-pair and mutation analyses of the high affinity IgE receptor beta chain locus in Italian families with atopic asthmatic children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, **153** : 1682-1685

MARTINEZ FD, GRAVES PE, BALDINI M, SOLOMON S, ERICKSON R. Association between genetic polymorphisms of the β_2 -adrenergic receptor and response to albuterol in children with and without a history of wheezing. *J Clin Invest* 1997, **100** : 3184-3188

MARTINEZ FD, SOLOMON S, HOLBERG CJ, GRAVES PA, BALDINI M, ERICKSON RP. Linkage of circulating eosinophils to markers on chromosome 5. *Am J Resp Crit Care Med* 1998, **158** : 1739-1744

MASLINSKI C, FOGEL A. Catabolism of histamine. *In* : Handbook of experimental pharmacology : histamine and histamine antagonists. UVÄNS B ed. Berlin : Springer-Verlag, 1991, 1997, p 165-189

MASON DA, MOORE JD, GREEN SA, LIGGETT SB. A gain-of-function mutation in the G-protein coupled domain of the human beta2-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 1999, **18** : 12670-12674

MCGRAW DW, FORBES SL, KRAMER LA, LIGGETT SB. Polymorphisms of the 5' leader ciston of the human beta2-adrenergic receptor regulate receptor expression. *J Clint Invest* 1998, **102** : 1927-1932

MEUNIER F, DIZIER MH, HOCHÉZ J, FEINGOLD J, DEMENAI S F. Familial aggregation of skin prick tests to common allergens in 335 French families of the EGEA study. *Am J Resp Crit Care Med* 1999, **A649**

MEUNIER F, DIZIER MH, BESSE-SCHMITTLER C, GUILLOUD-BATAILLE M, ANNESI-MAESANO I et coll. Genome-wide search for specific response to allergens in the French EGEA study. *Am J Resp Crit Care Med* 2000, **161** : A600

MEYERS DA, POSTMA DS, PANHUYSEN CI, XU J, AMELUNG PJ et coll. Evidence for a locus regulating total serum IgE levels mapping to chromosome 5. *Genomics* 1994, **23** : 464-470

MITSUYASU H, IZUHARA K, MAO XQ, GAO PS, ARINOBU Y et coll. Ile50Val variant of IL4R α upregulates IgE synthesis and associates with atopic asthma. *Nature Genet* 1998, **19** : 119-120

MOFFATT MF, HILL MR, CORNELIS F, SCHOU C, FAUX JA et coll. Genetic linkage of T-cell receptor alpha/delta complex to specific IgE responses. *Lancet* 1994, **343** : 1597-1600

MOFFATT MF, COOKSON WO. The genetics of specific allergy. *In* : The genetics of specific allergy. HALL IP Ed. Book. Basel : Karger Press 1996, **33** : 71

MOFFATT MF, COOKSON WO. Tumour necrosis factor haplotypes and asthma. *Hum Mol Genet* 1997, **6** : 551-554

- MOFFATT MF, SCHOU C, FAUX JA, COOKSON WOCM. Germline TCR-A restriction of immunoglobulin E responses to allergen. *Immunogenetics* 1997, **46** : 226-230
- MOFFATT MF, COOKSON WO. The genetics of asthma. Maternal effects in atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1998, **28** : 56-61
- MOFFATT MF, JAMES A, RYAN G, MUSK AW, COOKSON WO. Extended tumour necrosis factor/HLA-DR haplotypes and asthma in an australian population sample. *Thorax* 1999, **54** : 757-761
- NEUKIRCH F, PIN I, KNANI J, HENRY C, PISON C et coll. Prevalence of asthma-like symptoms in three French cities. *Resp Med* 1995, **89** : 685-689
- NEWMAN-TAYLOR A. Environmental determinants of asthma. *Lancet* 1995, **345** : 296-299
- NICKEL R, WAHN U, HIZAWA N, MAESTRI N, DUFFY DL et coll. Evidence for linkage of chromosome 12 q15-q24.1 markers to total serum IgE concentrations in children of the German multicenter allergy study. *Genomics* 1997, **46** : 159-162
- NIELSEN J, JOHNSON U, WELINDER H, BENSRYD I, RYLANDER L, SKERFVING S. HLA and immune nonresponsiveness in workers exposed to organic acid anhydrides. *J Occup Environ Med* 1996, **38** : 1087-1090
- NOGUCHI E, SHIBASAKI M, ARINAMI T, TAKEDA K, MAKI T et coll. Evidence for linkage between asthma/atopy in childhood and a chromosome 5q31-q33 in a Japanese population. *Am J Resp Crit Care Med* 1997, **156** : 1390-1393
- NOGUCHI E, SHIBASAKI M, ARINAMI T, TAKEDA K, KOBAYASHI K et coll. Evidence for linkage between the development of asthma in childhood and the T-cell receptor β chain gene in Japanese. *Genomics* 1998, **47** : 121-124
- NOGUCHI E, SHIBASAKI M, ARINAMI T, TAKEDA K, YOKOUCHI Y et coll. No association between atopy/asthma and the Ile50Val polymorphism of IL-4 receptor. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, **160** : 342-345
- OBER C, COX NJ, ABNEY M, DI RIENZO A, LANDER ES et coll. The Collaborative Study on the Genetics of Asthma. Genome-wide susceptibility loci in a founder population. *Hum Mol Genet* 1998, **7** : 1393-1398
- OBER C, TSALENKO A, WILLADSEN S, NEWMAN D, DANIEL X et coll. Genome-wide screen for atopy susceptibility alleles in the Hutterites. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : S11-S15
- OBER C, LEAVITT SA, TSALENKO A, HOWARD TD, HOKI DM et coll. Variation in the interleukin 4-receptor alpha gene confers susceptibility to asthma and atopy in ethnically diverse populations. *Am J Hum Genet* 2000, **66** : 517-526
- PALMER LJ, DANIELS WE, RYE PJ, GIBSON NA, TAY GK et coll. Linkage of chromosome 5q and 11q gene markers to asthma-associated quantitative traits in australian children. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **158** : 1825-1830
- PALMER LJ, RYE PJ, GIBSON NA, MOFFATT MF, GOLDBLATT J et coll. Association of FC ϵ RI- β polymorphisms with asthma and associated traits in australian asthmatic families. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 1555-1562
- PANHUYSSEN CIM, MEYERS DA. Genetic regulation of total serum IgE levels. In : Genetics of asthma. Marcel Dekker Inc, New York, 1996, p 511-523

POSTMA DS, BLECKER ER, AMELUNG PJ, HOLROYD KJ, XU J et coll. Genetic susceptibility to asthma-bronchial responsiveness coinherited with a major gene for atopy. *New Engl J Med* 1995, **333** : 894-900

RAMSAY CE, HAYDEN CM, TILLER KJ, BURTON PR, GOLDBLATT J, LESOUEF PN. Polymorphisms in the beta2-adrenoreceptor gene are associated with decreased airway responsiveness. *Clin Exp Allergy* 1999, **29** : 1195-1203

RIEDER MJ, SHEAR NH, KANEE A, TANG BK, SPIELBERG SP. Prominence of slow acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1991, **49** : 13-17

RIJCKEN B, SCHOUTEN JP, WEISS ST, SPEIZER FE, VAN DER LENDE R. The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to respiratory symptoms in a random population sample. *Am Rev Respir Dis* 1987, **136** : 62-68

ROSENWASSER LJ, KLEMM DJ, DRESBACK JK, INAMURA H, MASCALI JJ et coll. Promoter polymorphisms in the chromosome 5 gene cluster in asthma and atopy. *Clin Exp Allergy* 1995, **25** : 74-78

SAMPOGNA F, DEMENAIS F, HOCHER J, ORYSZCZYN MP, MACCARIO J et coll. Segregation analysis of IgE levels in 335 french families (EGEA) using different strategies to correct for ascertainment through a correlated trait (asthma). *Genet Epidemiol* 2000, **18** : 128-142

SCHEUCH E, WALTER R, HADASOVA E, AMON I, SIEGMUND W. Influence of H2 receptor and proton pump inhibitors on some functions of the oxidative and conjugative drug metabolism. *Pharmazie* 1996, **51** : 493-497

SCHNUCH A, WESTPHAL GA, MULLER MM, SCHULZ TG, GEIER J et coll. Genotype and phenotype of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in patients with contact allergy. *Contact Dermatitis* 1998, **38** : 209-211

SCHULTE T, KURRLE R, ROLLINGHOFF M, GESSNER A. Molecular characterization and functional analysis of murine interleukin-4 receptor allotypes. *J Exp Med* 1997, **186** : 1419-1429

SHIRAKAWA T, LI A, DUBOWITZ M, DEKKER JW, SHAW AE, FAUX JA et coll. Association between atopy and variants of the β subunit of the high-affinity immunoglobulin E receptor. *Nat Genet* 1994, **7** : 125-129

SHIRAKAWA T, MAO XQ, SASAKI S, ENOMOTO T, KAWAI M et coll. Association between atopic asthma and a coding variant of Fc epsilon RI beta in a japanese population. *Hum Mol Genet* 1996, **5** : 1129-1130

SHIRAKAWA T, DEICHMANN KA, IZUHARA K, MAO XQ, ADRA CN, HOPKIN JM. Atopy and asthma : genetic variants of IL-4 and IL-13 signalling. *Immunol Today* 2000, **21** : 60-64

SIBBALD B, HORN ME, BRAIN EA, GREGG I. Genetic factors in childhood asthma. *Thorax* 1980, **35** : 671-674

SPARHOLT SH, GEORGSSEN J, MADSEN HO, SVENDSEN UG, SCHOU C. Association between HLA-DRB3*0101 and immunoglobulin-E responsiveness to Bet v I. *Hum Immunol* 1994, **39** : 76-78

TOWNLEY RG, BEWTRA A, WILSON AF, HOPP RJ, ELSTON RC et coll. Segregation analysis of bronchial response to methacholine inhalation challenge in families with and without asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986, **77** : 101-107

TURKI J, PAK J, GREEN SA, MARTIN RJ, LIGGETT SB. Genetic polymorphisms of the β_2 – adrenergic receptor in nocturnal and nonnocturnal asthma : evidence that Gly 16 correlates with the nocturnal phenotype. *J Clin Invest* 1995, **95** : 1635-1641

VAN DER POUW KRAAN TCTM, VAN VEEN A, BCIJE LCM et coll. An IL-13 promotor polymorphism associated with increased risk of allergic asthma. *Genes Immun* 1999, **1** : 61

VAN HERWERDEN L, HARRAP SB, WONG ZY, ABRAMSON MJ, KUTIN JJ et coll. Linkage of high-affinity IgE receptor gene with bronchial hyperreactivity, even in absence of atopy. *Lancet* 1995, **346** : 1262-1265

WALLEY AJ, COOKSON WO. Investigation of an interleukin-4 promotor polymorphism for associations with asthma and atopy. *J Med Genet* 1996, **33** : 689-692

WANG HY, SHELBURNE CP, ZAMORANO J, KELLY AE, RYAN JJ, KEEGAN AD. Cutting edge : Effects of an allergy-associated mutation in the human IL-4R α (Q576R) on human IL-4 induced signal transduction. *J Immunol* 1999, **162** : 4385-4389

WEIR TD, MALLEK N, SANDFORD AJ, BAI TR, AWADH N et coll. Beta2-adrenergic receptor haplotypes in mild, moderate, and fatal/near fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **158** : 787-791

WILKINSON J, HOLGATE ST. Evidence for and against chromosome 5q as a region of interest in asthma and atopy. *Clin Exp Allergy* 1996, **26** : 861-864

WILKINSON J, GRIMLEY S, COLLINS A, THOMAS NS, HOLGATE STM. Linkage of asthma to markers on chromosome 12 in a sample of 240 families using quantitative phenotype scores. *Genomics* 1998, **53** : 251-259

WILLS-KARP M, LUYIMBASI J, XU X, SCHOFIELD B, NEBEN TY et coll. Interleukin-13 : central mediator of allergic asthma. *Science* 1998, **282** : 2258-2261

WJST M, FISCHER G, IMMERVOLL T, JUNG M, SAAR K et coll. A genome wide-search for linkage to asthma. *Genomics* 1999a, **58** : 1-8

WJST M for the German asthma genetics group. Specific IgE – one gene fits all ? *Clin Exp Allergy* 1999b, **29** : S5-S10.

YOUNG RP, DEKKER JW, WORDSWORTH BP, SCHOU C, PILE KD et coll. HLA-DR and HLA-DP genotypes and immunoglobulin E responses to common major allergens. *Clin Exp Allergy* 1994, **24** : 431-439

ZIELINSKA E, NIEWIAROWSKI W, BODALSKI J, STANCZYK A, BOLANOWSKI W, REBOWSKI G. Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) gene mutations in children with allergic diseases. *Clin Pharmacol Ther* 1997, **62** : 635-642

Synthèse

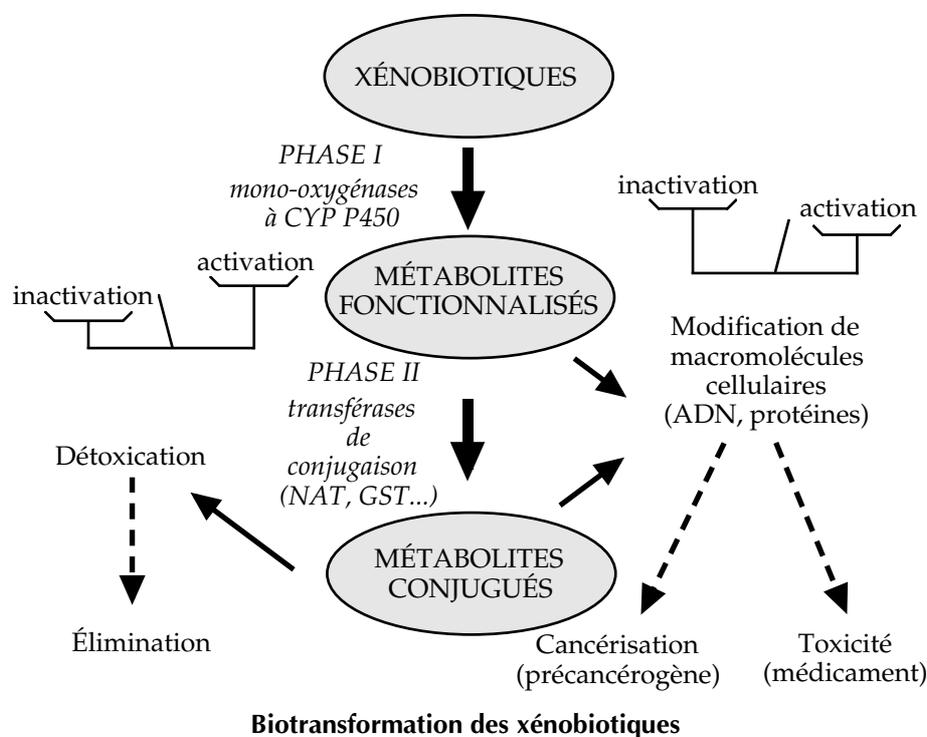
Le concept de susceptibilité génétique au cancer n'est pas nouveau. De nombreux exemples ont montré que la transmission héréditaire de certaines mutations était associée à un très haut risque de cancers tels que le rétinoblastome, le syndrome de Li-Frauméni, la polypose adénomateuse ou certains cancers 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.

Annexes

Récapitulatif des substances cancérigènes en milieu professionnel (Sources : Institut national de recherche et de sécurité, Agence internationale de recherche sur le cancer)

Nom de la substance	Catégorie ¹	Type de cancer
acétate de méthylazoxyméthyle	2	
acrylamide	2	
acrylonitrile	2	leucémies
amiante	1	poumons, plèvre
amines aromatiques	2	
4-aminoazobenzène	2	
4-aminobiphényle	1	vessie
4-amino-3-fluorophénol	2	
ammonium (dichromate d')	2	
arsenic et ses composés	1	peau, poumons, foie
benzène	1	leucémies
benzidine	1	vessie
benzo[a]anthracène	2	
benzo[a]pyrène	2	
benzo[b]fluoranthène	2	
béryllium	2	poumons
4,4'-bi-o-toluidine	2	
bis(chlorométhyl)éther	1	poumons
bromoéthylène	2	
1,3-butadiène	2	hématologique
cadmium (sels de)	2	
captafol	2	
cabadox	2	
4-chloroaniline	2	
1-chloro-2,3-époxypropane	2	
chlorure de diméthylcarbamoyle	2	
chlorure de diméthylsulfamoyle	2	
chlorure de méthyle	3	
chlorure de vinyle	1	poumons, leucémies
chrome et ses composés	1	poumons
cobalt et ses composés	3	
coke (production de)	1 (IARC)	
4,4'-diaminodiphénylméthane	2	vessie
diazométhane	2	
dibenzo[a,h]anthracène	2	
1,2-dibromo-3-chloropropane	2	
1,2-dibromoéthane	2	
3,3-dichlorobenzidine	2	

Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles

Nom de la substance	Catégorie ¹	Type de cancer
1,4-dichlo-o-but-2-ène	2	
1,2-dichloroéthane	2	
dichlorométhane	3	
2,2-dichloro-4,4'-méthylènedianiline	2	
1,3-dichloro-2-propanol	2	
dichlorure de chromyle	2	
3,3'-diméthoxybenzidine	2	vessie
3,3'-diméthylbenzidine	2	vessie
1,2-diméthylhydrazine	2	
N,N-diméthylhydrazine	2	
diméthylnitrosamine	2	
ériorite	1	
éthylèneimine	2	
fibres céramiques réfractaires	2	
formaldéhyde	3	
herbicides (2,4,5-TCP, 2,4-D)		
hexachlorobenzène	2	
houille (brais de)		peau, poumons, vessie
houilles (goudrons de)		peau, poumons, vessie
houilles (huiles de)		peau, poumons, vessie
hydrazine	2	
hydrazobenzène	2	
hydrocarbures polycycliques aromatiques (sauf fumée de tabac)	2	
2-méthoxyaniline	2	
2-méthylaziridine	2	
4,4'-méthylènedi-o-toluidine	2	
2-naphtylamine	1	vessie
nickel (sels de)	1	ethmoïde, sinus face
5-nitroacénaphène	2	
2-nitroanisole	2	
4-nitrobiphényle	2	
nitrophène	2	
2-nitronaphtalène	2	
2-nitropropane	2	
nitrosodipropylamine	2	
2,2'-(nitroso-imino)biséthanol	2	
oxyde de bis(chlorométhyle)	1	
oxyde de chlorométhyle et de méthyle	1	
oxyde d'éthylène	2	leucémies
oxyde de propylène	2	
oxyde de styrène	2	

Nom de la substance	Catégorie ¹	Type de cancer
pentachlorophénol	3	
pesticides	3	
pétrole (dérivés du)		peau
plomb et ses composés	3	
plomb (hydrogéoarsénate)	1	
polybiphényles chlorés	2A (IARC)	
potassium (bromate, chromate et dichromate)	2	
poussières de bois	1 (IARC)	ethmoïde, sinus face
1,3-propanesultone	2	
3-propanolide	2	
safrole	2	
silice	1 (IARC)	poumons
sodium (dichromate de)	2	
strontium (chromate de)	2	
styrène	2B	
suies		peau, poumons, vessie
sulfallate	2	
sulfate de diéthyle	2	
sulfate de diméthyle	2	poumons
sulfate de toluène-2,4-diammonium	2	
2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine	1 (IARC)	
tétrachloroéthylène	3	
tétrachlorure de carbone	3	
thioacétamide	2	
o-toluidine	2	vessie
triamide hexaméthylphosphorique	2	
trichloréthylène	3	
α, α, α -trichlorotoluène	2	
uréthane	2	

¹ Première catégorie : substances que l'on sait être cancérigènes pour l'homme. On dispose de suffisamment d'éléments pour établir une relation de cause à effet entre l'exposition de l'homme à de telles substances et l'apparition d'un cancer.

Deuxième catégorie : substances devant être assimilées à des substances cancérigènes pour l'homme. On dispose de suffisamment d'éléments pour justifier une forte présomption que l'exposition de l'homme à de telles substances peut provoquer un cancer. Cette présomption est généralement fondée sur des études appropriées à long terme sur l'animal et d'autres informations appropriées.

Catégorie 2A : probablement cancérigène chez l'homme d'après l'IARC ;

Catégorie 2B : possiblement cancérigène chez l'homme d'après l'IARC.

Troisième catégorie : substances préoccupantes pour l'homme en raison d'effets cancérigènes possibles mais pour lesquelles les informations disponibles ne permettent pas une évaluation satisfaisante. Il existe des informations issues d'études adéquates sur les animaux, mais elles sont insuffisantes pour classer la substance dans la deuxième catégorie.

Substances cancérigènes en milieu professionnel de catégorie 1

Nom de la substance	Travailleurs exposés en France ¹	Type de cancer
amiante	138 111	poumons, plèvre
4-aminobiphényle		vessie
arsenic et ses composés	25 920	peau, poumons, foie
benzène	69 575	leucémies
benzidine	1 595	vessie
bis(chlorométhyl)éther	2 250	poumons
chlorure de vinyle	7 951	poumons, leucémies, foie
chrome et ses composés	67 961	poumons
coke (production de) ériorite		
2-naphtylamine	465	vessie
nickel (sels de)	46 541	ethmoïde, sinus face
oxyde de bis(chlorométhyle) oxyde de chlorométhyle et de méthyle		
plomb (hydrogéoarsénate)		
poussières de bois	177 949	ethmoïde, sinus face
silice	108 164	poumons
2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-para-dioxine		

¹ Vincent R, Kauppinen T, Toikkanen J, Pedersen D, Kogevinas M. CAREX. Système international d'information sur l'exposition professionnelle aux agents cancérigènes en Europe. Résultats des estimations pour la France pendant les années 1990-1993. INRS. Cahiers de notes documentaires - Hygiène et sécurité du travail, 1999, 176 (3^e trimestre) : 49-58.

Substances utilisées en milieu professionnel de catégorie 2

Nom de la substance	Travailleurs exposés en France	Type de cancer
acétate de méthylazoxyméthyle		
acrylamide	13 403	
acrylonitrile	5 925	leucémies
amines aromatiques		
4-aminoazobenzène		
4-amino-3-fluorophénol		
ammonium (dichromate d')		
benzo[a]anthracène		
benzo[a]pyrène		
benzo[b]fluoranthène		
béryllium	11 620	poumons
4,4'-bi-o-toluidine		
bromoéthylène		
1,3-butadiène	9 584	hématologique
cadmium (sels de)	22 034	
captafol		
cabadox		
4-chloroaniline		
1-chloro-2,3-époxypropane		
chlorure de diméthylcarbamoyle		
chlorure de diméthylsulfamoyle		
4,4'-diaminodiphénylméthane		vessie
diazométhane		
dibenzo[a,h]anthracène		
1,2-dibromo-3-chloropropane		
1,2-dibromoéthane	9 561	
3,3-dichlorobenzidine		
1,4-dichlo-o-but-2-ène		
1,2-dichloroéthane		
2,2-dichloro-4,4'-méthylènedianiline		
1,3-dichloro-2-propanol		
dichlorure de chromyle		
3,3'-diméthoxybenzidine		vessie
3,3'-diméthylbenzidine		vessie
1,2-diméthylhydrazine		
N,N-diméthylhydrazine		
diméthylnitrosamine		
éthylèneimine		
fibres céramiques réfractaires	17 478	
hexachlorobenzène		

Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles

Nom de la substance	Travailleurs exposés en France	Type de cancer
houille (brais de)		peau, poumons, vessie
houilles (goudrons de)		peau, poumons, vessie
houilles (huiles de)		peau, poumons, vessie
hydrazine		
hydrazobenzène		
hydrocarbures polycycliques aromatiques (sauf fumée de tabac)	117 202	
2-méthoxyaniline		
2-méthylaziridine		
4,4'-méthylènedi-o-toluidine		
5-nitroacénaphène		
2-nitroanisole		
4-nitrobiphényle		
nitrophène		
2-nitronaphtalène		
2-nitropropane		
nitrosodipropylamine		
2,2'-(nitrosoimino)biséthanol		
o-toluidine		vessie
oxyde d'éthylène	13 320	leucémies
oxyde de propylène		
oxyde de 7,8-styrène	1 961	
pétrole (dérivés du)		peau
polybiphényles chlorés (PCB)	5 311	
potassium (bromate, chromate et dichromate)		
1,3-propanesultone		
3-propanolide		
safrole		
sodium (dichromate de)		
strontium (chromate de)		
styrène	50 058	
suies		peau, poumons, vessie
sulfallate		
sulfate de diéthyle	1 248	
sulfate de diméthyle	2 932	poumons
sulfate de toluène-2,4-diammonium		
thioacétamide		
α, α, α -trichlorotoluène		
triamide hexaméthylphosphorique		
uréthane		

Substances utilisées en milieu professionnel de catégorie 3

Nom de la substance	Travailleurs exposés en France	Type de cancer
chlorure de méthyle		
cobalt et ses composés	36 138	
dichlorométhane	58 027	
formaldéhyde	307 025	
herbicides (2,4,5-TCP, 2,4-D)		
pentachlorophénol	9 794	
pesticides		
plomb et ses composés	135 474	
trichloréthylène	111 672	
tétrachloroéthylène	140 913	
tétrachlorure de carbone	23 790	

Expertise collective

Susceptibilités génétiques et expositions professionnelles

Après une présentation du mécanisme d'action des principales substances cancérigènes en milieu professionnel et des variabilités individuelles dans leur métabolisme, cet ouvrage analyse, sur une base épidémiologique, les interactions éventuelles entre une exposition à des cancérigènes et la susceptibilité individuelle dans la survenue de cancers. Par ailleurs, un chapitre est consacré à l'état d'avancement des recherches sur la génétique de l'asthme.

Ce travail d'analyse bibliographique, demandé par l'INRS à l'Inserm, a été réalisé par un groupe de six experts selon la procédure d'expertise collective.

Prix **100 FF**
15,25 €

ISBN 2-85598-788-1
ISSN 1264-1782



9 782855 987880

Inserm

Institut national
de la santé et de la recherche médicale

www.inserm.fr