

# Les caractéristiques individuelles et familiales dans l'étiologie des cancers: approches épidémiologiques

L. Raymond

Institut universitaire de médecine sociale et préventive, Quai Ernest Ansermet 20, 1205 Genève

## Remarques introductives

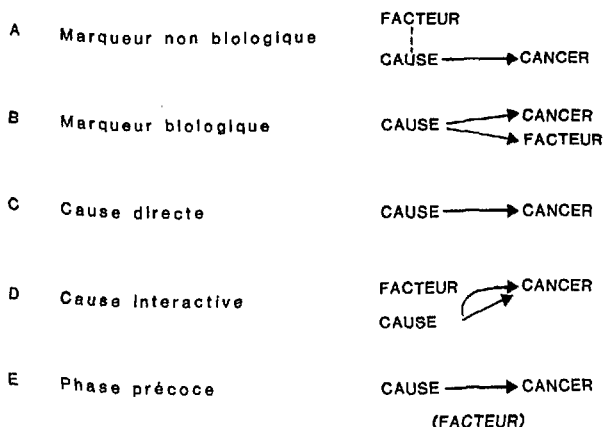
Le présent rapport n'a pas pour objet d'effectuer le recensement des divers hypothèses et résultats concernant le rôle des facteurs individuels ou familiaux dans l'étiologie des cancers. Il a pour but de rappeler les principales méthodes envisagées jusqu'à maintenant pour la mise en évidence de ces facteurs.

On a donné de ceux-ci plusieurs définitions, souvent fort complexes. Pour les besoins de la cause, identifiant les facteurs individuels aux facteurs liés à l'hôte ("host factors"), nous dirons que parmi eux peuvent être rangées toutes les "conditions" qui ne sont pas (ou plus) modifiables chez un individu donné, qu'elles soient innées ou acquises. On peut noter que ces conditions sont en général de nature biologique, anatomique ou physiologique. Quant à la caractéristique familiale, sa définition est liée à la nature même de son existence; elle peut être entendue comme tout facteur dont la fréquence (ou la valeur) est augmentée ou diminuée en fonction du lien familial, que ce facteur soit indissolublement associé à l'individu ou non. Un trait purement culturel peut donc être qualifié de familial.

L'intérêt d'une classification des facteurs sous l'angle de la causalité a été récemment rappelé par COLE (1). De la place des facteurs dans la chaîne causale dépendent en effet les options méthodologiques. Cette classification est présentée au Tableau 1.

La liaison de type A peut être illustrée par l'augmentation de l'incidence du cancer de l'estomac chez les ressortissants italiens résidant à Genève puisque cette caractéristique n'est sans doute ici qu'un indicateur d'une cause inconnue de ce cancer (à rechercher peut-être dans l'alimentation durant l'enfance) (2).

**TABL.1** Classification des facteurs individuels basée sur la causalité, d'après Cole



La liaison classique entre la consommation d'alcool; le niveau de l'alpha-foeto-protéine (AFP) et l'hépatome est un exemple du type B : en tant que facteur, l'AFP n'est, selon toute vraisemblance, qu'un marqueur biologique de la "cause"-alcool.

La maladie de von Recklinghausen semble être un facteur direct du fibrosarcome, relation correspondant au type C (3).

COLE cite; à l'appui du type D, le facteur "obésité" dans le développement du cancer de l'endomètre, lorsque la "cause" de celui-ci est la prise d'oestrogènes; l'effet interactif de l'obésité pourrait se manifester sous la forme d'une augmentation de l'activité cytomitotique (4). Notons que des associations de cette forme sont fréquemment suggérées dans la recherche des facteurs génétiques des cancers, puisqu'on tend, aujourd'hui, à reconnaître que dans la majorité des cas, ces facteurs interviennent avant tout de manière interactive avec les facteurs environnementaux.

Les exemples du type E sont nombreux; ils sont d'ailleurs souvent la justification du dépistage précoce. La cirrhose du foie, comme facteur intermédiaire entre l'alcool et l'hépatome, peut également être considérée comme une illustration de phase précoce, telle que l'entend COLE dans sa classification.

Comme on le verra plus loin, la nature du lien causal conditionne assez étroitement les options méthodologiques de base, donc les plans d'études qui ont été proposés; cela tout particulièrement dans la mesure où ceux-ci ont pour premier objectif de permettre le contrôle des facteurs, dans une situation essentiellement multi-factorielle. De ce point de vue, il conviendrait peut-être d'ajouter aux critères retenus par COLE pour l'établissement de sa classification, ceux d'une plus fine ventilation de la chronologie des maillons de la chaîne causale : simultanéité vs antériorité, durée de latence et de transit, etc...

Il faut encore rappeler que le choix méthodologique est également fonction de la nature des facteurs. L'épidémiologiste s'intéressant aux facteurs comportementaux et environnementaux fait de l'interview des intéressés son outil privilégié pour la collecte des informations. L'établissement de la valeur des facteurs liés à l'hôte (examens biologiques divers, notamment chromosomiques) pose souvent des problèmes qui lui sont moins familiers...

Terminons ces remarques introductives en rappelant l'hypothèse de FISHER, révélatrice de la complexité des problèmes envisagés ici (5) : le cancer du poumon ne trouve-t-il pas son origine dans un patrimoine génétique particulier, lequel, par ailleurs, se manifesterait également par des traits de personnalité de type extraversion incitant à fumer ? A première vue, des questions de ce genre ne peuvent que rester sans réponse, dans la mesure où, faute de pouvoir expérimenter, l'épidémiologiste en est réduit à l'observation de comportements où l'auto-sélection est la règle.



De façon générale, les études de migrants connaissent plusieurs limitations sur les plans pratique et même conceptuel. Elles se heurtent premièrement à la rareté relative des données sur l'ethnie ou la nationalité. Les registres du cancer publiant en routine des informations de ce type restent l'exception. Cette lacune est sans doute attribuable pour une part à l'inaptitude de l'indicateur "nationalité" à représenter l'ethnie avec précision.

Par ailleurs, il faut rappeler que l'héritage culturel peut rester présent durant plusieurs générations après l'immigration. La fréquence d'un cancer donné peut rester différente de celle du pays d'accueil pour des raisons totalement indépendantes des caractéristiques de type génétique des familles immigrées; les différences peuvent n'être dues qu'à la conservation d'autres traditions, sur le plan alimentaire notamment.

La prise en compte du facteur "nationalité" n'en présente pas moins un intérêt évident, en particulier lorsqu'il est étudié dans son interaction éventuelle avec l'environnement. Certaines études cas-témoins ont été conduites sur une base multinationale ou multi-culturelle, avec l'intention évidente d'évaluer d'éventuelles interactions de ce type, en ce qui concerne le cancer du sein notamment (10).

#### Les études de jumeaux

Celles-ci reposent sur l'idée que l'atteinte simultanée de jumeaux révèle l'existence d'un effet hérité. Lorsque cette double atteinte, qualifiée de concordance, est plus fréquente chez les monozygotes que chez les hétérozygotes, on en déduit l'intervention de facteurs de type génétique, puisqu'alors en effet les facteurs de type culturel semblent contrôlés.

L'épidémiologiste tiendra à distinguer deux types d'études de jumeaux : celles qui ne portent que sur les paires comprenant au moins 1 atteint et celles qui comprennent toutes les paires, atteintes ou non.

Les premières sont souvent conduites à partir de dossiers hospitaliers et ne méritent guère alors d'être rangées parmi les études épidémiologiques. Elles visent parfois à un dénombrement exhaustif, par exemple lorsque le recrutement est effectué à partir des certificats de décès. La concordance y est mesurée sous la forme d'un taux, dont les modalités de calcul varient selon que les deux jumeaux sont recrutés indépendamment l'un de l'autre ou non (7). De façon générale, le taux de concordance peut être considéré comme une estimation du risque chez le deuxième, lorsque le premier est atteint. Ce taux a l'inconvénient de dépendre de l'incidence; bien que le risque relatif puisse être immédiatement évalué si celle-ci est connue (ce qui n'est pas évident, comme on le verra plus loin). En effet :

$$\text{Risque relatif} = \text{Concordance} / \text{Incidence}$$

Les études qui considèrent toutes les paires (et qui peuvent, de ce fait, être dites de population) sont organisées à partir de registres de jumeaux permanents ou à partir de cohortes de naissances. Les Scandinaves se sont fait une spécialité de la première formule et, dans le domaine du cancer, le registre suédois est l'un des plus exploités (11). Aux Etats-Unis, les travaux se sont particulièrement concentrés sur une cohorte californienne (12). Le tableau II, élaboré à partir d'une revue du Schull fait état de quelques-uns des résultats obtenus; lorsque sont comparées les incidences observées chez les jumeaux respectivement mono- et hétérozygotes (13).

A première vue, cette approche paraît exempte de critiques. Au niveau de l'interprétation, elle a, comme toute autre, ses limites. Il faut rappeler premièrement que, dans 80 % des cas environ, les jumeaux monozygotes partagent leur circulation sanguine, ce qui ne

permet pas d'exclure toute hypothèse d'exposition in utero. Or, on sait que cette caractéristique est beaucoup plus rare chez les hétérozygotes. Par ailleurs, les monozygotes peuvent être plus uniformément exposés aux facteurs de risque environnementaux qui peuvent s'exercer durant l'enfance; du fait d'une certaine propension des parents à compléter la ressemblance physiologique des monozygotes par une éducation univoque.

On a également fait valoir que l'incidence du cancer chez les monozygotes ne pouvait être considérée comme représentative de celle d'individus de même âge. En effet, il a été établi que les monozygotes se caractérisaient par une susceptibilité inférieure à certains cancers et notamment aux leucémies; peut-être sous l'effet d'une sélection par d'autres risques de mortalité liés à leur système immunitaire (13). S'ajoutent à ces limitations d'ordre conceptuel, un certain nombre de contraintes pratiques : faible effectif, difficultés de recrutement, manque de validité des procédures de ségrégation pour l'identification des mono- et des hétérozygotes, etc...

Le principe des études de jumeaux a été élargi à d'autres plans plus complexes, dans le détail desquels le présent rapport ne permet pas d'entrer. Citons cependant pour mémoire les études concernant la concordance inter-générationnelle entre enfants adoptés et descendants vrais, ou encore les études où le jumeau constitue le témoin apparié du cas atteint de cancer; dans l'idée d'une mise en évidence des seuls effets environnementaux (14).

#### Les études de familles

Celles-ci sont l'extension naturelle des études de pedigree. Elles acquièrent le caractère épidémiologique dans la mesure où elles sont conduites sur une base représentative d'une population bien délimitée et adoptent un plan comparant des atteints à des biens portants ou des exposés à des non exposés. Comme leur nom l'indique, elles visent à déterminer si l'appartenance familiale constitue un facteur de risque, admettant le concept selon lequel toute augmentation (ou diminution) de l'incidence selon le degré de parenté implique un risque (ou une protection) relatif de nature "héritable". Le facteur de risque à étudier se caractérise donc ici par la présence d'un cancer déjà survenu au sein de la famille.

Le plus souvent, ces études prennent la forme d'une analyse de cohorte, celle-ci étant constituée par la parenté des atteints. L'objectif est alors de déterminer si le nombre observé de cas au sein de celle-ci est significativement supérieur (ou inférieur) au nombre attendu dans un groupe comparable sous l'angle des facteurs de confusion à contrôler (à commencer par l'âge). Ce type d'approche ne date pas d'aujourd'hui. En 1960 déjà, on montrait notamment que le risque relatif de cancer de l'estomac dans la parenté du 1<sup>er</sup> pouvait s'élever à 2.6 (15).

TABL. II Rapport d'incidence entre jumeaux mono et hétérozygotes (d'après Schull)

1.1	TOUS CANCERS - SEXE MASCULIN (Cederlof, 1980)
1.5	SEIN (Holms' 1980)
2.3	COL UTERIN (Cederlof, 1980)
1.5	ESTOMAC - SEXE MASCULIN (Cederlof, 1980)
10-15	LEUCEMIES INFANTILES (Divers)

Le procédé soulève des problèmes classiques en épidémiologie. Celui de la représentativité des cas (les cas de tumeurs multiples peuvent être mieux recrutés, par exemple) et de la parenté (ceux qui sont également atteints peuvent être plus aisément identifiables, par exemple); celui d'une sous-estimation des cas observés (par exemple, par inaptitude du certificat de décès à identifier le cas, lorsque celui-ci est utilisé comme moyen de dénombrement). Il y faut ajouter les problèmes rencontrés usuellement dans le calcul des attendus, notamment ceux qui sont liés au manque de précision des statistiques de mortalité et d'incidence et au fait que ces dernières ne sont pas toujours disponibles pour une période d'observation qui se situe souvent dans le passé; rappelons qu'il s'agit d'estimer le nombre de cas qui seraient survenus chez les parents des atteints actuels, etc...

C'est d'ailleurs pour éviter ces diverses difficultés que l'étude du risque familial par le plan de cohorte est souvent conduite par rapport à des témoins, éventuellement appariés, ou dont la comparabilité avec les exposés est, à défaut, assurée par des méthodes statistiques appropriées. Cette approche a été récemment adoptée pour l'étude du cancer de l'estomac, à St. Marin, révélant, en l'occurrence, un risque relatif de 5.0 pour la parenté de 1° (16).

En revanche, le plan cas-témoins semble être rarement utilisé, sans doute parce que la maladie (considérée ici comme le facteur de risque) est en général trop peu fréquente chez les parents des atteints. On doit rappeler aussi les dangers de biais de remémoration, lorsque l'on interroge des atteints et des non atteints sur des faits que les premiers nommés pensent être liés à leur propre affection.

Quant aux limites de l'interprétation, il est aisé de les percevoir. En théorie, les modèles d'hérédité génétique, basés notamment sur les lois mendéliennes, devraient permettre d'estimer les fractions respectivement génétique et familiale de la variance des observations (voir notamment (7)). En pratique, les conditions d'observation (dimensions réduites des échantillons étudiés, faible fréquence des cas, etc...) sont malheureusement peu compatibles avec la complexité des hypothèses à vérifier, dans la mesure où l'étiologie à établir est non seulement multifactorielle et interactive entre les deux ordres de facteurs considérés, mais que, de plus, ceux qui peuvent être qualifiés d'individuels sont déjà eux-mêmes de nature polyfactorielle (4).

C'est pour tenter de contourner ces difficultés qu'une équipe de recherche interdisciplinaire s'est, depuis plusieurs années, attelée à la création d'une gigantesque banque de données sur la population de l'Etat de l'Utah. On sait que celui-ci constitue un terrain privilégié pour les recherches de ce genre, du fait du caractère relativement fermé de la population (démographiquement parlant), ainsi que par suite de l'existence de données très complètes sur la généalogie et la consanguinité (17). Cette banque de données devrait permettre le test de nombreux modèles, à partir d'une analyse systématique des pedigrees, en relation avec un registre des tumeurs, dont la création remonte à plusieurs dizaines d'années.

#### CONCLUSIONS

Il est difficile de faire un bilan de la contribution des méthodes épidémiologiques à la mise en évidence du rôle des caractéristiques individuelles et familiales (telles qu'elles ont été définies plus haut) dans l'étiologie des cancers. On s'accorde aujourd'hui à reconnaître qu'il existe plusieurs centaines d'associations entre particularités génétiques et cancers ou entre une forme de cancer et une autre. Mais il faut reconnaître que la plupart de ces associations ont été identifiées sans le recours à des études de population. En général, elles l'ont été par de simples études de pedigree. Le lecteur intéressé consultera par

exemple sur cette question le catalogue de Mulvihill (3). Il reste que l'approche épidémiologique est souvent la seule à même de quantifier l'augmentation du risque auquel est soumise la parenté, information capitale pour le conseil génétique.

De plus, il faut souligner le fait que, dans l'ensemble, ces associations concernent surtout les cancers rares; les effets des facteurs considérés dans le présent rapport peuvent ainsi apparaître mineurs, sous l'angle de la prévention. Il n'existe qu'une demi-douzaine de cancers fréquents dont l'épidémiologie a pu montrer une association familiale suffisamment nette pour que les hypothèses d'hérédité d'ordre génétique gardent toute leur vraisemblance. Les relations les mieux établies concernent les cancers suivants (18) :

- ESTOMAC (type diffus)
- COLON (notamment côlon droit)
- SEIN (notamment pré-ménopausal)
- CORPS UTERIN
- OVAIRE
- PROSTATE

Aux épidémiologistes minimisant les facteurs individuels ou familiaux, les généticiens font en contrepartie remarquer le caractère trop sommaire des classifications et définitions utilisées par l'épidémiologie pour caractériser les divers cancers. Cette remarque est justifiée dans la mesure où les cancers dont on a montré qu'ils étaient "agrégés" familialement ne constituent souvent qu'une fraction bien spécifique de l'ensemble des tumeurs affectant un organe déterminé. Le cancer de l'estomac mentionné ci-dessus en est un exemple.

Le manque d'intérêt de l'épidémiologiste pour les facteurs considérés, déjà évoqué, ne peut d'ailleurs guère être contesté. Il n'est pas rare de voir des études épidémiologiques négliger de prendre en compte dans le modèle explicatif des marqueurs génétiques dont l'association avec le cancer étudié est pourtant établie (groupe sanguin A et cancer de l'estomac, par exemple). Ce manque d'intérêt semble être d'origine multiple. Il pourrait être dû à une certaine répugnance de l'épidémiologiste à intégrer à ses instruments coutumiers des méthodes de laboratoire complexes qui lui sont étrangères. Peut-être résulte-t-il également de l'idée que, de manière générale, la prévention ne peut porter que sur les facteurs environnementaux. Enfin - et cette raison n'est sans doute pas la moindre - les études réalisées jusqu'à présent pour tenter de faire la part des deux ordres de facteurs ont produit, dans l'ensemble, des résultats "favorisant" largement les facteurs de type environnemental.

Deux remarques concluront ce rapport. On rappellera d'abord que les facteurs comportementaux individuels considérés jusqu'à présent sont très loin d'expliquer la totalité de la variance inter-personnelle dans la survenue des cancers. Dans l'état actuel des connaissances, la susceptibilité individuelle dans laquelle les épidémiologistes se plaisent à voir le hasard apparaît comme le facteur prépondérant. Par ailleurs, le fait que l'incidence du cancer parmi les populations immigrées tende à rejoindre celle que l'on observe parmi les ressortissants du pays d'accueil ne constitue pas la preuve de l'absence d'effet des facteurs individuels, mais seulement celle du rôle de l'environnement. Cette situation peut simplement résulter du fait que les ethnies considérées se caractérisent par des susceptibilités héritées proches l'une de l'autre, en moyenne.

On mentionnera également l'intérêt que pourrait présenter l'analyse des associations statistiques entre risques environnementaux connus et les caractéristiques individuelles dont on sait ou suppose qu'elles sont en relation avec la survenue du cancer. La mise en évidence de corrélations de ce type pourrait déjà

mieux étayer les hypothèses de type Fisher, indépendamment de leurs divers effets interactifs sur l'initiation ou la promotion du cancer.

BIBLIOGRAPHIE

(1) COLE P. Epidemiologic clues to host factors in human carcinogenesis. In : International Agency for Research on Cancer and World Health Organization : Host factors in human carcinogenesis, by H. Bartsch, B. Armstrong and W. Davis (ed). Lyon, IARC, 1982, p. 3-7.

(2) RAYMOND L. and OBRADOVIC M. Incidenza del cancro dello stomaco nelle popolazioni latine residenti a Ginevra. Epidemiologia e Prevenzione, 10-11 : 66-69, 1980.

(3) MULVIHILL J.J. Genetic repertory of human neoplasia, p. 137-143. In : Genetics of Human Cancer, by J.J. Mulvihill, R.W. Miller and F. Fraumeni. New-York, Raven Press, 1977.

(4) ELWOOD J.M., COLE P., ROTHMANN K.J. and KAPLAN S.D. Epidemiology of endometrial cancer. J. Natl. Cancer Inst., 59 : 1055-1060, 1977.

(5) ALDERSON M. An introduction to epidemiology. London, Macmillan Press, 1982 (2nd ed.).

(6) MORTON N.E. Outline of genetic epidemiology. Basel, Karger, 1982.

(7) EMERY A.E.H. Methodology in medical genetics. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1976.

(8) CAIRNS J. Cancer problem. Scientific American, 11 : 77, 1975.

(9) THOMAS D.B. Epidemiologic studies of cancer in minority groups in the Western United States. National Cancer Institute Monograph, 53 : 103-113, 1979.

(10) MACMAHON B., COLE P., BROWN J.B. et al. Urine estrogen profiles of Asian and North American women. Int. J. Cancer, 14 : 161-167, 1974.

(11) CEDERLOF R., FRIBERG L., JONSSON E. and KAIJ L. Studies on similarity diagnosis in twins with the aid of mailed questionnaires. Acta Genet., 11 : 338-362, 1961.

(12) JACKSON E.W.; NORRIS F.D. and KLAUBER M.R. Childhood leukemia in Californiaborn twins. Cancer, 23 : 913-919, 1969.

(13) SCHULL W.J. and WEISS K.M. Genetic and familial factors in cancer : a population perspective. In : International Agency for Research on Cancer and World Health Organization : Host factors in human carcinogenesis, by H. Bartsch, B. Armstrong and W. Davis (ed). Lyon, IARC, 1982, p. 87-100.

(14) VESELL E.S. Genetic and environmental factors affecting the metabolism of carcinogens. In : Genetic and environmental factors in experimental human cancer, by H.V. Gelboin, B. MacMahon et al (ed). Tokyo, Japanese Scientific Society Press, 1980, pp. 91-102.

(15) MACKLIN M.T. Inheritance of cancer of the stomach and large intestine in man. J. Nat. Cancer Institute, 24 : 551-571, 1960.

(16) JACKSON C.E., BROWNLEE R.W., SCHUMAN B.M. et al : High gastric cancer prevalence in San Marino : familial factors. Am. J. Human Genet., 29, 58A, 1977.

(17) SKOLNICK M. Prospects for population oncogenetics. In : Genetics of Human Cancer, by J.J. Mulvihill, R.W. Miller and J.F. Fraumeni. New York; Raven Press, 1977.

(18) ANDERSON D.E. Familial predisposition. In : Cancer epidemiology and prevention, by D. Schottenfeld and J. Fraumeni. London, Saunders, 1982, chap. 26; pp. 483-493.

RESUME

Le présent rapport rappelle les principales contraintes qui dictent le choix de la méthode dans l'approche épidémiologique des facteurs liés à l'hôte et des facteurs familiaux. Il présente succinctement trois des méthodes usuelles dans le domaine, à savoir les études de migrants, les études de jumeaux et les études de familles. Les problèmes pratiques et les limitations conceptuelles que rencontre chacune de ces trois méthodes sont passés en revue. Un examen sommaire de la littérature permet d'évoquer les principaux malentendus qui subsistent entre généticiens et épidémiologistes dans l'étude des groupes humains pour la mise en évidence des facteurs considérés dans l'étiologie des cancers.

Individual and familial factors related to etiology of cancer : an epidemiological approach

The present report discusses the main constraints influencing the choice in the method in the epidemiological approach of host factors and family factors. It briefly describes 3 of the usual methods in this field, i.e. the migrant studies, the twin studies and the family studies. The practical problems and the conceptual limitations met by each of these 3 methods are reviewed. A brief review of the literature provides an opportunity for examining the main misunderstandings between geneticists and epidemiologists in their study of human groups when analysing the role of such factors in the etiology of cancer.

Epidemiologische Zusammenhänge individueller und familiärer Faktoren mit der Etiologie des Krebses

Die vorliegende Arbeit diskutiert die hauptsächlichsten Einschränkungen bei der Wahl der Methoden für die epidemiologische Untersuchung individueller Eigenschaften gegenüber familiärer Faktoren. Die drei gebräuchlichsten Methoden in diesem Gebiet, nämlich Migrationsstudien, Zwillingsstudien und Familienstudien werden kurz beschrieben. Praktische Probleme und konzeptuelle Beschränkungen jeder Methode werden dargestellt. Eine kurze Literaturübersicht gibt Gelegenheit, den hauptsächlichsten Missverständnissen zwischen Genetikern und Epidemiologen bei der Untersuchung der Rolle solcher Faktoren in der Krebsentstehung nachzugehen.