

Rôle des génotypes *GSTM1* et *GSTT1* dans le cancer différencié de la thyroïde et interaction avec les facteurs liés au mode de vie: résultats d'études cas-témoins en France et en Nouvelle-Calédonie

Catherine Tcheandjieu, Emilie Cordina-Duverger, Claire Mulot, Dominique Baron-Dubourdieu, Anne-Valérie Guizard, Claire Schvartz, Pierre Laurent-Puig, Pascal Guénel, Thérèse Truong

Publié: 30 janvier 2020 • <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228187>

Abstrait

Contexte

GSTM1 et *GSTT1* sont impliqués dans la désintoxication des xénobiotiques, produits du stress oxydatif et dans le métabolisme des hormones stéroïdes. Nous avons étudié si la suppression des gènes *GSTM1* et *GSTT1* était associée au risque de DTC et avons exploré l'interaction avec des facteurs de risque non génétiques de DTC.

Méthodes

L'étude a inclus 661 cas de DTC et 736 témoins issus de deux études cas-témoins menées en France et en Nouvelle-Calédonie. Les odds ratios (OR) et leur intervalle de confiance (IC) pour le DTC associé aux génotypes de la GST, à la consommation d'alcool, au tabagisme, à l'indice de masse corporelle et aux facteurs hormonaux ont été calculés à l'aide de modèles de régression logistique.

Résultats

Les résultats sont présentés pour les Européens et les Mélanésiens combinés, car aucune hétérogénéité entre les groupes n'a été détectée. Nous avons constaté que le risque de DTC augmentait avec l'obésité et diminuait avec la consommation d'alcool. Après stratification par statut de délétion génique, le RC de l'obésité était de 5,75 (IC à 95% 2,25–14,7) chez les personnes ayant un génotype supprimé par *GSTT1* et *GSTM1*, et 1,26, (IC à 95% 0,89–1,77) chez les porteurs des deux gènes (p-interaction = 0,02). Le RC pour boire ≥ 1 verre / semaine était de 0,33 (IC à 95% 0,15 à 0,74) chez les individus *GSTT1*- nul, alors qu'il était de 1,01 (IC à 95% 0,67 à 1,52) chez les porteurs non nuls du gène (p-interaction = 0,01). Aucune interaction entre les génotypes GST et d'autres facteurs de risque non génétiques n'a été détectée.

Conclusion

Les génotypes *GSTM1* et *GSTT1* peuvent moduler le risque de DTC associé à l'IMC et à la consommation d'alcool.

Citation: Tcheandjieu C, Cordina-Duverger E, Mulot C, Baron-Dubourdieu D, Guizard AV, Schvartz C, et al. (2020) Rôle des génotypes *GSTM1* et *GSTT1* dans le cancer différencié de la thyroïde et interaction avec les facteurs liés au mode de vie: résultats d'études cas-témoins en France et en Nouvelle-Calédonie. PLoS ONE 15 (1): e0228187. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228187>

Editeur: Sylvie Mazoyer, INSERM, FRANCE

Reçu: 22 juillet 2019; **Accepté:** 10 janvier 2020; **Publié:** 30 janvier 2020

Copyright: © 2020 Tcheandjieu et al. Il s'agit d'un article en libre accès distribué sous les termes de la [licence d'attribution Creative Commons](#), qui permet une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support, à condition que l'auteur et la source d'origine soient crédités.

Disponibilité des données: L'accès aux données individuelles est légalement limité et nécessiterait la signature d'un accord de transfert de données avec notre institut (Inserm) en raison des informations personnelles identifiables contenues dans l'ensemble de données. Les points de contact pour l'accès aux données sont les auteurs correspondants de l'article, les données étant stockées dans notre centre de recherche (CESP): Therese Truong (therese.truong@inserm.fr); Pascal Guénel (pascal.guenel@inserm.fr). Les données sont stockées dans deux serveurs différents, par le service informatique de notre centre de recherche, qui sont situés dans 2 bâtiments différents de notre centre de recherche pour assurer un stockage à long terme. La disponibilité des données est assurée par les principaux chercheurs de l'étude (Thérèse Truong et Pascal Guénel). Les données ne peuvent être partagées que si un accord de transfert de données est signé avec notre institution (Inserm), ce qui garantit que les données ne peuvent être utilisées qu'à des fins de recherche conformément au protocole approuvé par l'IRB et au formulaire de consentement du patient. Bien que les auteurs ne puissent pas rendre les données de leur étude accessibles au public au moment de la publication, tous les auteurs s'engagent à rendre les données sous-jacentes aux résultats décrits dans cette étude pleinement disponibles sans restriction à ceux qui en font la demande, conformément à la politique de disponibilité des données PLOS.

Financement: L'étude sur la Nouvelle-Calédonie a été soutenue par des subventions de la Fondation de France, de l'Association pour la Recherche contre le Cancer (ARC) et de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire de l'Alimentation, de l'Environnement et du Travail (Anses, ex-AFSSSET). L'étude CATHY a été soutenue par des subventions de l'Anses, de la Ligue nationale contre le cancer, de l'Institut national du cancer, de la Fondation de France et du comité d'épidémiologie

d'EDF. Catherine Tcheandjieu a réalisé ce travail lors de ses études doctorales avec le soutien de l'Ecole des Hautes Etudes en Santé Publique (EHESP). Les bailleurs de fonds n'ont joué aucun rôle dans la conception de l'étude, la collecte et l'analyse des données, la décision de publier ou la préparation du manuscrit.

Intérêts concurrents: les auteurs ont déclaré qu'il n'y avait pas d'intérêts concurrents.

introduction

Le carcinome thyroïdien différencié (DTC) représente environ 90% de tous les cancers thyroïdiens. L'incidence du cancer de la thyroïde est caractérisée par des taux 4 à 5 fois plus élevés chez les femmes que chez les hommes et des variations ethniques et géographiques considérables [1 , 2]. Des taux d'incidence particulièrement élevés ont été observés chez les femmes mélanésiennes de Nouvelle-Calédonie, Pacifique Sud (71,4 / 100 000 personnes-années (py) en 1995–1999 [1 - 3], contrastant avec des taux allant de 2 à 8/100 000 py chez les femmes dans d'autres pays à revenu élevé [2]). Au cours des dernières décennies, l'incidence du TTT a augmenté régulièrement dans la plupart des pays riches en ressources. Une partie de cette augmentation a été principalement attribuée à des changements dans les pratiques de dépistage médical qui améliorent la détection des petits microcarcinomes dormants [4 - 6], mais des changements dans les facteurs environnementaux ou de mode de vie peuvent également contribuer à cette augmentation [5].

Outre l'exposition aux rayonnements ionisants pendant l'enfance, un facteur de risque bien établi pour le DTC, un risque accru de DTC a également été associé au surpoids, à une carence en iode, à une parité élevée et à un âge avancé des premières règles. En revanche, plusieurs études ont rapporté que le risque de DTC diminuait avec la consommation d'alcool ou de tabac [7 - 11]. Le cancer de la thyroïde est l'un des cancers à risque familial le plus élevé [12], suggérant un rôle des facteurs de risque génétiques. Cependant, seules quelques variantes ont été identifiées à ce jour [13] et, à notre connaissance, aucune interaction gène-environnement n'a été rapportée de manière convaincante pour le DTC.

Les gènes de la glutathion S-transférase (GST), tels que *GSTM1* et *GSTT1*, codent pour les enzymes de phase II et sont impliqués dans le métabolisme des hormones stéroïdes et dans la désintoxication de divers xénobiotiques et produits du stress oxydatif. L'activité enzymatique dépend du nombre de copies de *GSTM1* et *GSTT1* (variation du nombre de copies, CNV) dans le génome [14 , 15], la suppression complète du gène entraînant une perte de fonction. On peut donc émettre l'hypothèse que la suppression du gène confère une plus grande vulnérabilité à l'exposition aux cancérigènes [16].

Dans une méta-analyse de 12 études menées dans des pays d'Europe, d'Asie et d'Amérique du Sud qui ont étudié l'association entre les génotypes DTC et *GSTM1* ou *GSTT1*, une hétérogénéité significative entre les études a été rapportée [17]. L'hétérogénéité peut s'expliquer par des expositions non mesurées à des facteurs de risque endogènes ou exogènes qui modifient l'association du DTC avec les génotypes GST.

Dans le présent article, nous avons utilisé des données collectées dans des études sur le DTC menées dans des populations d'origine européenne en France et dans des populations d'origine européenne et mélanésienne de Nouvelle-Calédonie, pour étudier le rôle des génotypes *GSTM1* et *GSTT1* dans le risque de DTC, et leur interaction avec des facteurs de risque suspectés de DTC qui pourraient être modulés par ces gènes tels que les facteurs hormonaux, le tabagisme et la consommation d'alcool, et l'obésité.

matériel et méthodes

Population étudiée

Nous avons utilisé les données de deux études cas-témoins sur le cancer de la thyroïde menées en France métropolitaine (étude CATHY) et en Nouvelle-Calédonie (étude NC). Tous les participants ont fourni un consentement éclairé signé. L'étude a été approuvée par le comité de révision de l'Institut français de la santé et de la recherche médicale (INSERM) et autorisée par la CNIL.

L'étude CATHY [18] est une étude cas-témoins en population réalisée dans trois *départements* français (Marne, Ardennes et Calvados) couverts par un registre des cancers. Les cas étaient des patients vivant dans ces régions âgés de 25 ans et plus ayant reçu un diagnostic de TTT entre 2002 et 2007. Les témoins ont été sélectionnés au hasard à l'aide de l'annuaire téléphonique et des numéros de téléphone non répertoriés de toutes les maisons privées dans les zones d'étude, et ont été comparés en fréquence aux cas, par tranche d'âge de 5 ans et zone d'étude. Pour éviter d'éventuels biais de sélection découlant des taux de participation différentiels entre les catégories de statut socio-économique (SSE), le groupe témoin a été sélectionné pour refléter la répartition par catégories SSE de la population générale, comme décrit en détail précédemment [18]. Sur 621 cas et 706 témoins recrutés pour l'étude, des échantillons d'ADN de salive (Oragen®) ont été obtenus pour 482 cas et 565 témoins d'ascendance européenne autodéclarée.

L'étude NC est une étude cas-témoin à l'échelle nationale, basée sur la population [3 , 7 , 19]. Les cas comprenaient des patients avec DTC diagnostiqués entre 1993 et 1999 qui vivaient en Caroline du Nord depuis au moins 5 ans au moment du diagnostic. Les cas ont été identifiés dans les deux laboratoires de pathologie en Caroline du Nord et à partir de recherches actives dans les dossiers médicaux des principaux hôpitaux. Les témoins appariés selon l'âge et le sexe ont été sélectionnés au hasard à partir de listes électorales récemment mises à jour. Un total de 332 cas et 412 témoins ont été inclus; 42 cas et 133 témoins européens autodéclarés et 206 cas et 156 témoins mélanésiens autodéclarés. Des échantillons d'ADN de salive (Oragen®) étaient disponibles pour 284 Mélanésiens (164 cas et 120 témoins) et 108 Européens (27 cas et 81 témoins).

Dans les deux études, des informations sur l'appartenance ethnique, les antécédents personnels et familiaux de maladie thyroïdienne, les antécédents gynécologiques et reproductifs, les facteurs anthropométriques, le régime alimentaire, la consommation d'alcool, le tabagisme et les antécédents résidentiels et professionnels ont été recueillies lors d'entretiens en personne par des intervieweurs qualifiés. L'IMC a été défini comme le poids (en kilogrammes) divisé par la taille (en mètres) au carré. La consommation d'alcool a été évaluée comme le nombre moyen de verres à vie par semaine en utilisant les informations du questionnaire pour chaque type de boisson séparément (bière, vin, apéritif et liqueur). Comme la teneur en éthanol est à peu près la même pour un verre ordinaire de toute boisson alcoolisée, le nombre total de boissons par semaine a été utilisé comme indicateur de la consommation totale d'alcool.

Les femmes étaient considérées comme utilisatrices de contraceptifs oraux si elles avaient déjà pris des pilules pendant au moins 6 mois. Les femmes étaient considérées comme ménopausées si elles ne signalaient aucune menstruation pendant au moins 1 an ou utilisaient une hormonothérapie ménopausique (MHT) (ménopause naturelle), ou si elles avaient subi une ovariectomie bilatérale (ménopause artificielle). Les femmes dont le statut ménopausique était inconnu, en raison d'une hystérectomie avant l'arrêt des règles ou d'une date inconnue de la dernière menstruation, étaient considérées comme ménopausées si elles étaient âgées de 50 ans ou plus (âge médian à la ménopause chez les femmes ménopausées naturelles).

L'association entre le risque de DTC et les facteurs reproductifs, l'IMC, le tabagisme et la consommation d'alcool ont été analysés en détail précédemment dans les études NC [Z , 19] et CATHY [18]. Dans le présent article, les analyses ont été effectuées dans le sous-ensemble d'individus avec des données génotypiques de ces deux études.

Génotypage

L'ADN extrait d'échantillons de salive a été utilisé pour déterminer la variation du nombre de copies (CNV) de *GSTM1* et *GSTT1* en utilisant la détection du nombre de copies de gène TaqMan conçue par Applied Biosystems. Le génotypage a été réalisé par Integragen (Evry, France). PCR en temps réel a été exécutée sur un Applied Biosystems 7900HT Fast - système avec des amorces spécifiques de gène pour *GSTM1* sondes (Hs02575461_cn) et *GSTT1* sondes (Hs00010004_cn), ainsi que des amorces pour le gène RNase P en tant que référence. Chaque échantillon a été analysé en triple en utilisant 50 ng d'ADN génomique. Les amorces spécifiques du gène ont été validées chez 90 individus CEPH et le génotypage a été réalisé en aveugle quant au statut cas-témoins. Le logiciel CopyCaller V1 (Applied Biosystems) a été utilisé pour quantifier le nombre de copies dans chaque échantillon.

Trente et un sujets (5 cas et 26 témoins) dans l'étude CATHY et 14 sujets (8 cas et 6 témoins) dans l'étude NC avaient des génotypes manquants pour *GSTM1* et *GSTT1* et ont été exclus de l'analyse. Par conséquent, un total de 1124 Européens (504 cas et 620 témoins) et 270 Mélanésiens (156 cas et 114 témoins) ont été inclus dans les analyses.

analyses statistiques

Les rapports de cotes (OR) ont été calculés pour les génotypes *GSTM1* et *GSTT1* à l'aide d'une régression logistique inconditionnelle, comparant les catégories définies par le nombre de copies de gène codé comme une variable catégorielle (0, 1 ou ≥ 2 copies) et ajustées en fonction de l'âge (intervalles de 5 ans), sexe et lieu de résidence. Nous avons également comparé les non-porteurs (génotype nul) aux porteurs d'au moins une copie du gène (génotype non nul). Nous avons d'abord analysé les Européens et les Mélanésiens séparément et testé l'hétérogénéité des RUP en utilisant le test Q de Cochran ou le test du rapport de vraisemblance. Comme aucune hétérogénéité n'a été détectée, l'ensemble de données combiné a été utilisé dans d'autres analyses (en outre ajusté pour le groupe ethnique).

Nous avons testé l'interaction entre les génotypes *GSTM1* et *GSTT1* et le tabagisme, la consommation d'alcool, l'IMC et les facteurs hormonaux et reproductifs à l'aide du test du rapport de vraisemblance, en comparant des modèles avec et sans le terme d'interaction. Le tabagisme, la consommation d'alcool et l'IMC ont été analysés ensemble chez les hommes et les femmes, tandis que les facteurs hormonaux et reproductifs ont été analysés uniquement chez les femmes. Pour tenir compte de l'effet de confusion potentiel des facteurs hormonaux et reproductifs, nous avons également effectué l'analyse pour le tabagisme, la consommation d'alcool et l'IMC chez les femmes séparément. Les résultats étaient similaires à ceux obtenus pour les hommes et les femmes combinés et ne sont pas présentés.

Résultats

Les caractéristiques de l'échantillon d'étude sont présentées dans le [tableau 1](#) pour les Européens et les Mélanésiens séparément. Les cas et les témoins avaient des distributions similaires par sexe et par âge dans chaque groupe. Parmi les cas, la proportion de cancers papillaires de la thyroïde était similaire dans les deux groupes (~ 85%).

	Européens		Mélanésiens	
	Cases N = 504 n (%)	Controls N = 620 n (%)	Cases N = 156 n (%)	Controls N = 114 n (%)
Mean age (years)	51.3	51.6	61.4	60.8
Sex				
Women	462 (79.76)	609 (77.42)	148 (94.87)	100 (88.59)
Men	162 (20.24)	177 (22.58)	8 (5.13)	9 (7.99)
Study population				
CATHY	477 (94.64)	579 (93.39)	156 (100)	114 (100)
Non-CATHY	27 (5.36)	39 (6.26)	0	0
Area of residence in CATHY study				
CATHY	371 (73.63)	492 (79.35)	156 (100)	114 (100)
Other	133 (26.37)	128 (20.65)	0	0
Area of residence in NC study				
NC	133 (26.37)	128 (20.65)	0	0
Other	371 (73.63)	492 (79.35)	156 (100)	114 (100)
Ethnicity				
European	464 (92.06)	577 (93.06)	156 (100)	114 (100)
Melanesian	40 (7.94)	43 (6.94)	0	0

Tableau 1. Certaines caractéristiques de l'échantillon de l'étude par groupe ethnique.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228187.t001>

L'obésité (IMC ≥ 30 kg / m²) et une parité élevée étaient plus fréquentes chez les Mélanésiens que chez les Européens. À l'inverse, la consommation d'alcool et l'utilisation de contraceptifs oraux étaient moins fréquentes chez les Mélanésiens ([tableau 2](#)). Cependant, les odds ratios calculés chez les Européens et les Mélanésiens étaient comparables et aucune des valeurs p pour l'hétérogénéité n'était significative. Dans l'analyse des deux groupes combinés, le risque de cancer de la thyroïde était augmenté chez les sujets obèses et diminué avec la consommation d'alcool. Aucune association avec le tabagisme n'a été observée. Chez les femmes, l'âge tardif de la ménarche était associé à un risque accru non significatif de TTT.

	Europeans		Mediterranean		Europeans and Mediterranean		p-value
	Cases (%)	Controls (%)	Cases (%)	Controls (%)	Cases (%)	Controls (%)	
BMI, kg/m²							
<25	126 (47.3)	101 (32.9)	17 (24.3)	17 (24.3)	273 (52.0)	286 (26.2)	Ref.
≥25	135 (52.7)	203 (67.1)	53 (75.7)	53 (75.7)	243 (48.0)	800 (73.8)	1.27 (0.97)
Mean	26.1 (5.0)	26.1 (5.0)	26.1 (5.0)	26.1 (5.0)	26.1 (5.0)	26.1 (5.0)	0.99
Alcohol drinking, glasses/week							
Never	149 (56.2)	127 (41.8)	48 (69.9)	48 (69.9)	208 (39.5)	159 (23.7)	Ref.
<1	239 (91.0)	154 (50.8)	64 (93.3)	64 (93.3)	312 (58.7)	377 (53.2)	0.63 (0.56)
≥1	181 (69.0)	203 (67.2)	52 (75.7)	52 (75.7)	162 (30.8)	636 (58.1)	0.70 (0.64)
Mean	1.9 (2.0)	1.9 (2.0)	1.9 (2.0)	1.9 (2.0)	1.9 (2.0)	1.9 (2.0)	0.99
Cigarette smoking, pack-years							
Never	204 (77.8)	167 (54.7)	66 (96.0)	66 (96.0)	339 (63.2)	360 (53.8)	Ref.
<20	48 (18.3)	112 (36.3)	14 (20.3)	14 (20.3)	212 (39.6)	212 (29.6)	1.18 (0.96)
≥20	69 (26.2)	121 (39.0)	20 (29.0)	20 (29.0)	107 (19.8)	236 (34.6)	0.68 (0.61)
Mean	9.0 (12.5)	9.0 (12.5)	9.0 (12.5)	9.0 (12.5)	9.0 (12.5)	9.0 (12.5)	0.22
Age at menarche*							
≤13 years	136 (51.5)	128 (41.8)	38 (55.2)	38 (55.2)	343 (63.7)	373 (53.6)	Ref.
>13 years	124 (48.5)	176 (58.2)	29 (42.8)	29 (42.8)	199 (36.3)	323 (46.4)	1.10 (0.95)
Mean	12.8 (1.2)	12.8 (1.2)	12.8 (1.2)	12.8 (1.2)	12.8 (1.2)	12.8 (1.2)	0.99
Child consumption, kcal/day							
Never	134 (50.7)	101 (32.9)	42 (61.2)	42 (61.2)	183 (33.9)	131 (19.2)	Ref.
Ever	126 (49.3)	203 (67.1)	64 (93.3)	64 (93.3)	302 (56.1)	636 (58.1)	0.64 (0.56)
Mean	1.9 (2.0)	1.9 (2.0)	1.9 (2.0)	1.9 (2.0)	1.9 (2.0)	1.9 (2.0)	0.99
Number of full-term pregnancies*							
0	10 (3.8)	42 (13.9)	18 (26.2)	18 (26.2)	66 (12.4)	52 (7.5)	Ref.
1-2	201 (76.2)	148 (48.1)	28 (40.8)	28 (40.8)	151 (28.1)	236 (34.6)	1.63 (1.46)
≥3	50 (19.0)	109 (35.2)	44 (63.0)	44 (63.0)	161 (29.5)	280 (40.9)	0.70 (0.61)
Mean	1.3 (1.3)	1.3 (1.3)	1.3 (1.3)	1.3 (1.3)	1.3 (1.3)	1.3 (1.3)	0.99
Parousness							
Never	201 (76.2)	148 (48.1)	28 (40.8)	28 (40.8)	151 (28.1)	236 (34.6)	Ref.
Ever	62 (23.8)	154 (50.8)	44 (63.0)	44 (63.0)	107 (19.8)	323 (46.4)	0.68 (0.61)
Mean	1.3 (1.3)	1.3 (1.3)	1.3 (1.3)	1.3 (1.3)	1.3 (1.3)	1.3 (1.3)	0.99

Tableau 2. Association entre une sélection de facteurs liés au mode de vie, aux facteurs hormonaux et reproductifs et au risque de TTT par groupe ethnique.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228187.t002>

La proportion de sujets témoins avec un génotype " nul " était beaucoup plus élevée chez les Mélanésiens que chez les Européens (82,46% vs 48,06% pour GSTM1; 34,21% vs 18,71% pour GSTT1; 31,58% vs 8,55% pour la suppression des deux gènes, chez les Mélanésiens et Européens, respectivement) ([tableau 3](#)). Les rapports de cotes pour le DTC associé à nul par rapport aux génotypes non nuls ne s'écartaient pas significativement de l'unité chez les Européens ou chez les Mélanésiens, ou dans les deux groupes combinés. Aucune hétérogénéité entre les groupes de sujets n'a été détectée ([tableau 3](#)).

	Europeans		Mediterranean		Europeans and Mediterranean		p-value
	Cases (%)	Controls (%)	Cases (%)	Controls (%)	Cases (%)	Controls (%)	
GSTM1							
number of copies							
0	238 (89.2)	208 (68.8)	124 (179.0)	124 (179.0)	362 (67.2)	392 (55.8)	Ref.
1	28 (10.8)	92 (29.2)	52 (73.0)	52 (73.0)	173 (32.8)	300 (42.2)	1.54 (1.24)
Mean	0.2 (0.4)	0.2 (0.4)	0.2 (0.4)	0.2 (0.4)	0.2 (0.4)	0.2 (0.4)	0.99
GSTT1							
genotype							
Null	238 (89.2)	208 (68.8)	124 (179.0)	124 (179.0)	362 (67.2)	392 (55.8)	Ref.
Non-null	28 (10.8)	92 (29.2)	52 (73.0)	52 (73.0)	173 (32.8)	300 (42.2)	1.54 (1.24)
Mean	0.2 (0.4)	0.2 (0.4)	0.2 (0.4)	0.2 (0.4)	0.2 (0.4)	0.2 (0.4)	0.99
Combination of GSTM1 and GSTT1							
number of copies							
0	101 (37.9)	114 (36.8)	51 (71.4)	51 (71.4)	153 (28.1)	153 (21.5)	Ref.
1	139 (52.1)	154 (49.2)	64 (90.6)	64 (90.6)	209 (38.9)	247 (34.6)	1.32 (1.18)
≥2	89 (33.4)	132 (41.9)	45 (63.0)	45 (63.0)	100 (18.9)	190 (26.9)	0.70 (0.61)
Mean	0.3 (0.7)	0.3 (0.7)	0.3 (0.7)	0.3 (0.7)	0.3 (0.7)	0.3 (0.7)	0.99
GSTM1/GSTT1 genotype							
Null-null	101 (37.9)	114 (36.8)	51 (71.4)	51 (71.4)	153 (28.1)	153 (21.5)	Ref.
Null-non null	139 (52.1)	154 (49.2)	64 (90.6)	64 (90.6)	209 (38.9)	247 (34.6)	1.32 (1.18)
Non-null-null	89 (33.4)	132 (41.9)	45 (63.0)	45 (63.0)	100 (18.9)	190 (26.9)	0.70 (0.61)
Non-null-non null	17 (6.4)	20 (6.4)	14 (19.4)	14 (19.4)	50 (9.3)	108 (15.0)	0.64 (0.56)
Mean	0.3 (0.7)	0.3 (0.7)	0.3 (0.7)	0.3 (0.7)	0.3 (0.7)	0.3 (0.7)	0.99

Tableau 3. Répartition des génotypes GSTM1 et GSTT1 et association avec le risque de TTT par groupe ethnique.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228187.t003>

Dans le [tableau 4](#) , nous avons calculé les OR pour l'IMC, la consommation d'alcool et le tabagisme après stratification des sujets de l'étude par les génotypes GSTM1 et GSTT1 , en utilisant un seul ensemble de données combinant les Européens et les Mélanésiens car nous n'avons pas détecté d'hétérogénéité entre les analyses effectuées pour chaque groupe séparément (pas montré). L'association avec l'obésité était plus grande chez les individus avec des génotypes GSTM1 - et / ou GSTT1 - nuls que chez les individus avec des génotypes non nuls. Le OR chez les individus obèses avec un génotype nul pour les deux gènes était de 5,75 alors qu'il était de 1,26 chez ceux avec au moins une copie des gènes (p-interaction = 0,02). En comparant des individus avec un génotype nul pour les deux gènes et un IMC ≥ 30 kg / m²chez les individus avec un génotype non nul et un IMC <25 kg / m² , le RC était de 2,69 (p = 0,01) ([tableau S1](#)). L'association inverse avec la consommation d'alcool était particulièrement perceptible chez les sujets avec des génotypes GSTT1 nuls (OR ≥ 1 verre / semaine 0,33; p-interaction 0,01) et chez ceux avec suppression des deux gènes (OR ≥ 1 verre / semaine 0,21; interaction p 0,12) . Le RC comparant les individus buvant plus d'un verre par semaine avec des génotypes non nuls à ceux qui ne buvaient jamais avec des génotypes nuls pour les deux gènes était de 0,36 (p = 0,01) ([tableau S1](#)). L'association entre le tabagisme et le DTC ne différait pas selon les génotypes GSTT1 ou GSTM1.

	Null genotype ^a			Non null genotype ^a			Interaction p-value
	Ca/Ca	OR	95% CI	Ca/Ca	OR	95% CI	
GSTM1	N = 346373			N = 249267			
Alcohol drinking							0.19
Never	13033	Ref.		7675	Ref.		
<1 glass/week	17215	0.27 (0.41-0.42)		12015	0.47 (0.39-0.57)		
≥1 glass/week	478	0.18 (0.13-0.23)		675	0.21 (0.16-0.28)		
BMI kg/m ²							0.21
<25	147165	Ref.		118768	Ref.		
25-29.9	120125	1.14 (0.80-1.61)		7178	1.18 (0.92-1.50)		
≥30	8945	1.78 (1.29-2.47)		3679	1.27 (0.79-1.98)		
Cigarette smoking							0.76
Never	213297	Ref.		133363	Ref.		
<10 pack years	180008	0.98 (0.76-1.23)		6796	1.20 (0.86-1.69)		
≥10 pack years	4540	0.80 (0.51-1.27)		2818	0.93 (0.58-1.43)		
GSTT1	N = 346373			N = 249267			
Alcohol drinking							0.00
Never	3276	Ref.		138114	Ref.		
<1 glass/week	7176	0.41 (0.31-0.51)		210266	0.74 (0.59-0.93)		
≥1 glass/week	1842	0.33 (0.23-0.47)		190295	1.00 (0.87-1.12)		
BMI kg/m ²							0.33
<25	3181	Ref.		198218	Ref.		
25-29.9	4609	1.36 (1.08-1.71)		617189	1.07 (0.85-1.35)		
≥30	4121	1.81 (1.41-2.35)		10876	1.20 (0.91-1.63)		
Cigarette smoking							0.00
Never	213297	Ref.		133363	Ref.		
<10 pack years	180008	0.98 (0.76-1.23)		6796	1.20 (0.86-1.69)		
≥10 pack years	4540	0.80 (0.51-1.27)		2818	0.93 (0.58-1.43)		
GSTM1/GSTT1	N = 346373			N = 249267			
Alcohol drinking							0.12
Never	3538	Ref.		133122	Ref.		
<1 glass/week	3627	0.26 (0.19-0.34)		210266	0.71 (0.52-0.96)		
≥1 glass/week	921	0.12 (0.07-0.19)		6018	0.21 (0.16-0.27)		
BMI kg/m ²							0.02
<25	2149	Ref.		213263	Ref.		
25-29.9	2526	1.14 (0.86-1.51)		136152	1.21 (0.91-1.56)		
≥30	3911	1.71 (1.21-2.47)		111299	1.20 (0.89-1.77)		
Cigarette smoking							0.32
Never	213297	Ref.		133363	Ref.		
<10 pack years	180008	0.98 (0.76-1.23)		6796	1.20 (0.86-1.69)		
≥10 pack years	4540	0.80 (0.51-1.27)		2818	0.93 (0.58-1.43)		

Tableau 4. Association entre le risque de TTT et l'IMC, la consommation d'alcool et le tabagisme stratifié par les génotypes *GSTM1* et *GSTT1*.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228187.t004>

Les analyses des facteurs hormonaux et reproductifs chez les femmes stratifiées par génotypes sont présentées dans le **tableau 5**. Aucune interaction significative avec *GSTM1* n'a été détectée pour l'âge des premières règles, la parité, la contraception orale ou le statut ménopausique. L'âge tardif de la ménarche était positivement associé au DTC chez les individus ayant un génotype *GSTM1* non nul mais pas chez ceux ayant un génotype nul *GSTM1* (interaction p 0,03).

	Null genotype ^a			Non null genotype ^a			Interaction ^b p
	Ca/Ca	OR	95% CI	Ca/Ca	OR	95% CI	
GSTM1	N = 289224			N = 196267			
Age at menarche							0.06
<11 years	266199	Ref.		152170	Ref.		
≥11 years	4935	1.48 (0.91-2.39)		8497	1.32 (0.97-1.81)		
Oral contraception use							0.18
Never	123188	Ref.		45149	Ref.		
Ever	166036	0.95 (0.85-1.06)		131128	0.98 (0.91-1.05)		
Parity							0.30
Nulliparous	26736	Ref.		15726	Ref.		
Parous	262490	1.15 (0.81-1.64)		180501	1.09 (0.98-1.20)		
Menopausal status							0.32
Pre-menopausal	147148	Ref.		80113	Ref.		
Post-menopausal	142076	0.93 (0.82-1.04)		116154	1.07 (0.98-1.16)		
GSTT1	N = 289224			N = 196267			
Age at menarche							0.03
<11 years	7671	Ref.		303273	Ref.		
≥11 years	28153	0.82 (0.58-1.16)		8915	1.00 (0.78-1.27)		
Oral contraception use							0.41
Never	50149	Ref.		123188	Ref.		
Ever	56179	0.97 (0.82-1.14)		210266	0.79 (0.71-0.88)		
Parity							0.13
Nulliparous	30736	Ref.		30221	Ref.		
Parous	46000	1.06 (0.75-1.50)		122247	1.13 (0.98-1.29)		
Menopausal status							0.42
Pre-menopausal	56153	Ref.		100101	Ref.		
Post-menopausal	50149	0.93 (0.82-1.04)		116154	1.09 (0.98-1.20)		
GSTM1/GSTT1	N = 289224			N = 196267			
Age at menarche							0.08
<11 years	4134	Ref.		289224	Ref.		
≥11 years	6621	0.77 (0.28-2.08)		3843	1.14 (0.88-1.47)		
Oral contraception use							0.78
Never	56153	Ref.		100101	Ref.		
Ever	21136	0.95 (0.52-1.68)		210266	0.82 (0.71-0.94)		
Parity							0.45
Nulliparous	6130	Ref.		3133	Ref.		
Parous	35153	1.01 (0.58-1.76)		210266	1.10 (0.78-1.55)		
Menopausal status							0.08
Pre-menopausal	34153	Ref.		100101	Ref.		
Post-menopausal	21136	0.82 (0.27-2.40)		202166	1.00 (0.80-1.26)		

Tableau 5. Association entre le risque de DTC et les facteurs hormonaux et reproductifs stratifiés par les génotypes *GSTM1* et *GSTT1* chez les femmes.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228187.t005>

Discussion

Cette étude a été menée auprès de deux populations ayant des antécédents génétiques différents et des modèles distincts d'exposition aux facteurs environnementaux. Les associations que nous avons rapportées entre le DTC et le mode de vie, les facteurs hormonaux et reproductifs sont cohérentes avec celles publiées précédemment dans les échantillons totaux des études NC et CATHY [7 , 18 , 19]. Nous avons montré que l'IMC et la consommation d'alcool étaient plus fortement associés au DTC chez les individus avec des génotypes *GSTM1* et *GSTT1* -null que chez ceux avec des génotypes non-nuls. Une interaction significative entre *GSTT1*-null et l'âge à la ménarche ont également été observés. En considérant les gènes et les facteurs environnementaux ou de style de vie, aucune hétérogénéité entre les groupes n'a été observée.

Distribution CNV en Européens et Mélanésien

La distribution des CNV *GSTM1* et *GSTT1* parmi les Européens de notre étude était similaire aux rapports précédents [20 , 21]. À notre connaissance, il s'agit du premier rapport de distribution de CNV chez les Mélanésien. Nous avons constaté que la fréquence des génotypes nuls était nettement plus élevée chez les Mélanésien que chez les Européens, ce qui est cohérent avec les données précédentes concernant d'autres insulaires du Pacifique [22].

Interaction avec l'IMC

Le surpoids a toujours été associé au risque de DTC [23 , 24]. Dans la présente étude, l'obésité était plus fortement associée au DTC chez les individus *GSTM1*-null que les individus non-null, en particulier lorsque les deux gènes étaient supprimés. Cette constatation était cohérente dans les deux groupes ethniques. À notre connaissance, la seule étude visant à étudier l'effet conjoint des gènes BMI et GST dans le DTC a été menée en Corée et n'a trouvé aucune indication d'interaction [25]. Cependant, la prévalence de l'obésité dans cette population est très faible et l'étude peut avoir été insuffisante. Des études sur des populations à forte prévalence de l'obésité seraient utiles pour confirmer nos résultats.

L'obésité peut augmenter le risque de DTC grâce à des mécanismes complexes [26]. L'inflammation systémique chronique induite par l'obésité peut favoriser le développement du cancer par la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) [27]. Parce que les enzymes codées par *GSTM1* et *GSTT1* contribuent à réduire le stress oxydatif en conjuguant et en éliminant les produits ROS [28], les sujets obèses avec suppression de ces gènes pourraient présenter un risque particulièrement élevé de DTC.

Interaction avec la consommation d'alcool et le tabagisme

L'association inverse observée entre la consommation d'alcool et le DTC est conforme à plusieurs études [10 , 11 , 29 - 31] et à une méta-analyse récente [32]. Cette association inverse était plus importante chez les sujets *GSTM1* / *GSTT1* -nuls que les sujets non nuls, en particulier chez ceux avec une délétion des deux gènes. Une interaction entre la consommation d'alcool et *GSTM1* ou *GSTT1* a été rapportée précédemment dans le cancer du sein, du poumon et de l'estomac [33 - 35]. Notre étude est le premier rapport d'une telle interaction dans le cancer de la thyroïde.

Les mécanismes sous-jacents à l'effet potentiellement protecteur de la consommation d'alcool dans la carcinogenèse thyroïdienne ne sont pas connus. Certaines études ont suggéré que les radicaux libres générés par le métabolisme de l'alcool peuvent avoir un effet toxique direct sur les tissus thyroïdiens ou perturber l'axe hypothalamus-hypophyse-thyroïde [30 , 36 , 37]. Cependant, comment cela peut conduire à une diminution du risque de DTC reste incertain [38], et cela n'explique pas l'effet synergique de l'alcool et des génotypes sans GST.

Contrairement à l'alcool, les *GSTM1* et *GSTT1* ne modifient pas l'association entre le tabagisme et le DTC. L'interaction entre les gènes GST et le tabagisme a également été étudiée dans une étude précédente, mais aucune preuve d'interaction n'a été rapportée [22].

Interaction avec les facteurs hormonaux et reproductifs

Compte tenu de l'incidence plus élevée du DTC chez la femme que chez l'homme, les hormones sexuelles féminines ont été suspectées de jouer un rôle majeur dans la carcinogenèse thyroïdienne [39]. Nous avons constaté que l'âge tardif de la ménarche était associé à une augmentation de l'incidence du DTC. Cette association a également été rapportée par plusieurs études [7 , 40 , 41], mais une méta-analyse récente n'a trouvé aucune preuve concluante dans les études de cohorte [42]. Nous avons également constaté que les utilisatrices de contraceptifs oraux étaient plus à risque, une constatation étayée par des études récentes [43 , 44]. À l'inverse, la parité n'était pas associée au DTC dans nos données. Il y avait également des indications que la ménopause augmente le risque de DTC. Ces résultats ont été décrits en détail précédemment dans les études CATHY [18] et NC [7 , 19].

Notre étude est la première à étudier l'interaction entre le génotype de la GST et les facteurs de reproduction dans le cancer de la thyroïde. Aucune interaction n'a été observée entre *GSTM1* et l'âge des premières règles, l'utilisation de contraceptifs oraux, la parité ou le statut ménopausique, alors qu'une interaction significative a été observée entre *GSTT1* et l'âge des premières règles .

L'association du DTC avec l'âge de la ménarche a été incohérente dans les études épidémiologiques, et les mécanismes sous-jacents potentiels impliqués ne sont pas clairs. Il a été montré que l'expression de *GSTM1* diffère pendant la menstruation [39] et que les polymorphismes dans les gènes de GST sont associés à diverses pathologies de l'endomètre comme par exemple l'endométriose [45]. Cependant, la façon dont *GSTT1* peut moduler l'association entre l'âge tardif des premières règles et le risque de DTC reste à élucider.

Forces et limites

Cette étude a utilisé des données collectées à partir de deux études cas-témoins chez des Européens et des Mélanésiens avec une conception basée sur la population et une identification exhaustive des cas de cancer de la thyroïde. Notre étude était basée sur un nombre relativement élevé de sujets. À l'exception d'une étude en Corée qui comprenait 1372 cas et 1669 témoins [25], les études précédentes sur le risque de DTC en relation avec le génotype *GSTM1* ou *GSTT1* avaient des tailles d'échantillons limitées de moins de 300 cas. Contrairement aux études précédentes comparant le risque de DTC dans les génotypes nuls et non nuls, les CNV de *GSTM1* et *GSTT1* ont également été examinés dans notre étude pour étudier une relation dose-effet potentielle entre l'activité enzymatique et le risque de cancer. Cependant, une telle association dose-effet n'a pas été observée dans nos données. Nous avons également examiné les interactions gène-environnement entre les génotypes *GSTM1* et *GSTT1* et les facteurs de risque suspectés de DTC. Les analyses des facteurs de risque dans ces deux groupes ethniques avec une prévalence diverse de l'exposition aux facteurs de risque et la fréquence des génotypes sans GST pourraient aider à expliquer la différence d'incidence du TTT entre les populations de l'étude. En particulier, la prévalence la plus élevée des génotypes sans GST et de l'obésité chez les Mélanésiens par rapport aux Européens pourrait expliquer en partie l'incidence plus élevée du DTC chez les Mélanésiens.

Une des limites de notre étude est la puissance statistique limitée de certaines strates des analyses stratifiées. Un biais de rappel potentiel inhérent aux études cas-témoins peut s'être produit lors de l'évaluation de l'exposition à plusieurs facteurs de risque. Mais une erreur de classification différentielle était peu probable car les cas et les témoins étaient interrogés dans les mêmes conditions par des intervieweurs formés. De plus, nous ne pouvons pas exclure que certaines des associations trouvées soient dues au nombre de tests utilisés. La réplication dans des études indépendantes est nécessaire pour confirmer nos résultats.

En conclusion, nos résultats suggèrent que *GSTM1* et *GSTT1* peuvent modifier les associations entre le risque de DTC et l'obésité, la consommation d'alcool et éventuellement des facteurs hormonaux. Les disparités dans la fréquence des suppressions de *GSTM1* et *GSTT1* et dans la prévalence de l'obésité entre les populations dans le monde peuvent expliquer en partie les différences d'incidence du cancer de la thyroïde.

Renseignements à l'appui

Tableau S1. Association entre le risque de TTT et la combinaison des génotypes de la TPS et de l'IMC, de la consommation d'alcool et des variables du tabagisme.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228187.s001>
(XLSX)

Références

1. Moore M a, Baumann F, Foliaki S, Goodman MT, Haddock R, Maraka R, et al. Épidémiologie du cancer dans les îles du Pacifique - passé, présent et futur. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010; 11 Suppl 2: 99-106.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Incidence et mortalité du cancer dans le monde: IARC CancerBase No. 11. Lyon, France: Centre international de recherche sur le cancer
3. Truong T, Rougier Y, Dubourdieu D, Guihenneuc-Jouyau C, Orsi L, Hémon D, et al. Tendances temporelles et variations géographiques du cancer de la thyroïde en Nouvelle-Calédonie, zone d'incidence très élevée (1985–1999). *Eur J Cancer Prev*. 2007; 16: 62–70. pmid: 17220706
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
4. Vaccarella S, Dal Maso L, Laversanne M, Bray F, Plummer M, Franceschi S. L'impact des changements diagnostiques sur l'augmentation de l'incidence du cancer de la thyroïde: une étude basée sur la population dans une sélection de pays riches en ressources. *Thyroïde*. 2015; 25: 1127–36. pmid: 26133012
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
5. Kitahara CM, Sosa JA. L'incidence changeante du cancer de la thyroïde. *Nat Rev Endocrinol*. 2016; 12: 646–53. 15 pmid: 27418023
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
6. Colonna M, Uhry Z, Guizard AV, Delafosse P, Schvartz C, Belot A, et al. Tendances récentes de l'incidence, de la répartition géographique et de la survie du cancer papillaire de la thyroïde en France. *Cancer Epidemiol*. 2015; 39: 511–8. pmid: 26003877
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- sept. Truong T, Orsi L, Dubourdieu D, Rougier Y, Hémon D, Guénel P. Rôle du goitre et des facteurs menstruels et reproductifs dans le cancer de la thyroïde: une étude cas-témoins basée sur la population en Nouvelle-Calédonie (Pacifique Sud), un très zone d'incidence. *Suis J Epidemiol*. 2005; 161: 1056–65. pmid: 15901626
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
8. Leux C, Guénel P. Facteurs de risque des tumeurs thyroïdiennes: rôle des expositions environnementales et professionnelles aux polluants chimiques. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2010; 58: 359–67. pmid: 20980113
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
9. Cléro E, Leux C, Brindel P, Truong T, Anger A, Teinturier C, et al. Analyse groupée de deux études cas-témoins en Nouvelle-Calédonie et en Polynésie française sur l'indice de masse corporelle et le cancer différencié de la thyroïde: l'importance de la surface corporelle. *Thyroïde*. 2010; 20: 1285-1293. pmid: 20932181
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
- dix. Kabat GC, Kim MY, Wactawski-Wende J, Rohan TE. Le tabagisme et la consommation d'alcool en relation avec le risque de cancer de la thyroïde chez les femmes ménopausées. *Cancer Epidemiol*. 2012; 36: 335–40. pmid: 22525339
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
11. Kitahara CM, Linet MS, Beane Freeman LE, Check DP, Church TR, Park Y, et al. Le tabagisme, la consommation d'alcool et le risque de cancer de la thyroïde: une analyse groupée de cinq études prospectives aux États-Unis. *Contrôle des causes du cancer*; 2012; 23: 1615–24. pmid: 22843022
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
12. Hemminki K, Vaittinen P. cancers familiaux dans une base de données nationale sur le cancer familial: répartition par âge et prévalence. *Eur J Cancer*. 1999; 35: 1109–17. pmid: 10533456
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
13. Landa I, Robledo M. Études de l'Association sur la susceptibilité au cancer de la thyroïde: sommes-nous sur la bonne voie? *J. Mol. Endocrinol*. 2011.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
14. McLellan RA, Oscarson M, Alexandrie AK, Seidegård J, Evans DA, Rannug A, et al. Caractérisation d'un cluster mu de glutathion S-transférase humaine contenant un gène GSTM1 dupliqué qui provoque une activité enzymatique ultrarapide. *Mol Pharmacol*. 1997; 52: 958–65. pmid: 9415705
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
15. Sprenger R, Schlagenhauer R, Curb R, Bruhn C, Brockmöller J, Roots I, et al. Caractérisation de la délétion de la glutathion S-transférase GSTT1: la discrimination de tous les génotypes par réaction en chaîne par polymérase indique une corrélation génotype-phénotype trimodulaire. *Pharmacogénétique*. 2000; 10: 557–65. pmid: 10975610
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
16. Nørskov MS, Frikke-Schmidt R, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Loft S, Tybjærg-Hansen A. La variation du nombre de copies dans la glutathion-S-transférase T1 et M1 prédit l'incidence et la survie à 5 ans du cancer de la prostate et de la vessie, et l'incidence de cancer du corpus utérin dans la population générale. *Pharmacogenomics J*. 2011; 11: 292–9. pmid: 20514077
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
17. Li J, Long J, Hu Y, Tan A, Guo X, Zhang S. Polymorphismes de la glutathion S-transférase M1, T1 et P1 et risque de cancer de la thyroïde: une méta-analyse. *Cancer Epidemiol*. 2012; 36: e333–40. pmid: 22765906
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
18. Cordina-Duverger E, Leux C, Neri M, Tcheandjieu C, Guizard AV, Schvartz C, et al. Facteurs de risque hormonaux et reproductifs du cancer papillaire de la thyroïde: une étude cas-témoins basée sur la population en France. *Cancer Epidemiol*. 2017; 48: 78-84. pmid: 28426980

[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

19. Guignard R, Truong T, Rougier Y, Baron-Dubourdieu D, Guénel P. Consommation d'alcool, tabagisme et caractéristiques anthropométriques comme facteurs de risque de cancer de la thyroïde: une étude cas-témoins à l'échelle nationale en Nouvelle-Calédonie. *Suis J Epidemiol.* 2007; 166: 1140–9. pmid: 17855390
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
20. Huang RS, Chen P, Wisel S, Duan S, Zhang W, Cook EH, et al. Variation du numéro de copie GSTM1 spécifique à la population. *Hum Mol Genet.* 2009; 18: 366–72. pmid: 18948376
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
21. Nørskov MS, Frikke-Schmidt R, Loft S, Tybjaerg-Hansen A. Génotypage à haut débit de la variation du nombre de copies dans les glutathion S-transférases M1 et T1 en utilisant la PCR en temps réel chez 20 687 individus. *Clin Biochem.* 2009; 42: 201–9. pmid: 19026998
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
22. Rebbeck TR. Épidémiologie moléculaire des génotypes de glutathion S-transférase humaine GSTM1 et GSTT1 dans la susceptibilité au cancer. *Biomarqueurs d'épidémiol de cancer Prev.* 1997; 6: 733–43. pmid: 9298582
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
23. Kitahara CM, Gamborg M, Berrington de González A, Sørensen TIA, Baker JL. La taille de l'enfant et l'indice de masse corporelle étaient associés au risque de cancer de la thyroïde chez l'adulte dans une vaste étude de cohorte. *Cancer Res. Association américaine pour la recherche sur le cancer;* 2014; 74: 235–42.
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
24. Kitahara CM, Platz EA, Freeman LEB, Hsing AW, Linet MS, Park Y, et al. Obésité et risque de cancer de la thyroïde chez les hommes et les femmes américains: une analyse groupée de cinq études prospectives. *Biomarqueurs d'épidémiol de cancer Prev.* 2011; 20: 464–72. pmid: 21266520
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
25. Kweon SS, Shin MH, Kim HN, Kim SH, Kang HC. Les polymorphismes de la méthylène-tetrahydrofolate réductase et de la glutathion S-transférase ne sont pas associés au risque de cancer papillaire de la thyroïde dans la population coréenne. *Mol Biol Rep .;* 2014; 41: 3793–9. pmid: 24535271
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
26. Marcello MA, Cunha LL, Batista FA, Ward LS. Obésité et cancer de la thyroïde. *Endocr Relat Cancer.* 2014; 21: T255–71. pmid: 24741026
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
27. Pazaitou-Panayiotou K, Polyzos SA, Mantzoros CS. Obésité et cancer de la thyroïde: associations épidémiologiques et mécanismes sous-jacents. *Obes Rev.* 2013; 14: 1006–22. pmid: 24034423
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
28. Hayes JD, Strange RC. Polymorphismes de la glutathion S-transférase et leurs conséquences biologiques. *Pharmacologie.* Éditeurs Karger; 2000; 61: 154–66. pmid: 10971201
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
29. Meinhold CL, Park Y, Stolzenberg-Solomon RZ, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Berrington de Gonzalez A. Consommation d'alcool et risque de cancer de la thyroïde dans l'étude NIH-AARP Diet and Health. *Br J Cancer.* 2009; 101: 1630–4. pmid: 19862001
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
30. Sen A, Tsilidis KK, Allen NE, Rinaldi S, Appleby PN, Almquist M, et al. Consommation d'alcool de base et à vie et risque de carcinome thyroïdien différencié dans l'étude EPIC. *Br J Cancer.* 2015; 113: 840–7. pmid: 26313664
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
31. Cho YA, Kim J. Risque de cancer de la thyroïde et statut tabagique: une méta-analyse. *Contrôle des causes du cancer.* 2014; 25: 1187–95. pmid: 24981099
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
32. Hong SH, Myung SK, Kim H. Consommation d'alcool et risque de cancer de la thyroïde: une méta-analyse d'études observationnelles. *Traitement contre le cancer.* 2016
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
33. Zheng T, Holford TR, Zahm SH, Owens PH, Boyle P, Zhang Y, et al. Polymorphismes génétiques de la glutathion S-transférase M1 et T1, consommation d'alcool et risque de cancer du sein. *Br J Cancer.* 2003; 88: 58–62. pmid: 12556960
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
34. Lao X, Peng Q, Lu Y, Li S, Qin X, Chen Z, et al. Gène de glutathion S-transférase GSTM1, interaction gène-gène et susceptibilité au cancer gastrique: preuves d'une méta-analyse mise à jour. *Cancer Cell Int.* 2014; 14: 127. pmid: 25477765
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
35. Mota P, Silva HC, Soares MJ, Pego A, Loureiro M, Cordeiro CR, et al. Polymorphismes génétiques des enzymes métaboliques de phase I et de phase II comme modulateurs de la susceptibilité au cancer du poumon. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2015; 141: 851–60. pmid: 25388590
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)

- Valeix P, Faure P, Bertrais S, Vergnaud AC, Dauchet L, Hercberg S. Effets de la consommation d'alcool légère à modérée sur le volume thyroïdien et la fonction thyroïdienne. *Clin Endocrinol* 2008; 68: 988–95. I
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
37. Hermann D, Heinz A, Mann K. Dysrégulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-thyroïdien dans l'alcoolisme. *Dépendance.*; 2002; 97: 1369–81. pmid: 12410778
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
38. Mansoori AA, Jain SK. Liens moléculaires entre les dommages à l'ADN induits par l'alcool et le tabac, les polymorphismes géniques et les conséquences patho-physiologiques: un examen systématique de la carcinogenèse hépatique. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; 16: 4803–12. pmid: 26163595
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
39. Paiva P, Lockhart MG, Girling JE, Olshansky M, Woodrow N, Marino JL, et al. Identification des gènes exprimés de manière différentielle dans la dégradation et la réparation menstruelles. *Mol Hum Reprod*. 2016; 22: 898–912. pmid: 27609758
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
40. Negri E, Dal Maso L, Ron E, La Vecchia C, Mark SD, Preston-Martin S, et al. Une analyse groupée d'études cas-témoins du cancer de la thyroïde. II. Facteurs menstruels et reproductifs. *Contrôle des causes du cancer*. 1999; 10: 143–55. pmid: 10231163
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
41. Horn-Ross PL, Canchola AJ, Ma H, Reynolds P, Bernstein L. Facteurs hormonaux et risque de cancer papillaire de la thyroïde dans la cohorte California Teachers Study. *Biomarqueurs d'épidémiol de cancer Prev*. 2011; 20: 1751–9. pmid: 21791618
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
42. Cao Y, Wang Z, Gu J, Hu F, Qi Y, Yin Q, et al. Facteurs reproductifs, mais pas les facteurs hormonaux associés au risque de cancer de la thyroïde: un examen systématique et une méta-analyse. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 103515. pmid: 26339585
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
43. Zamora-Ros R, Rinaldi S, Biessy C, Tjønneland A, Halkjaer J, Fournier A, et al. Facteurs reproductifs et menstruels et risque de carcinome thyroïdien différencié: l'étude EPIC. *Cancer Int J*. 2015; 136: 1218–27. pmid: 25041790
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)
44. Xhaard C, Rubino C, Cléro E, Maillard S, Ren Y, Borson-Chazot F, et al. Facteurs menstruels et reproductifs du risque de carcinome thyroïdien différencié chez les jeunes femmes en France: une étude cas-témoins en population. *Suis J Epidemiol*. 2014
[Voir l'article](#) • [Google Scholar](#)
45. Huang PC, Tsai EM, Li WF, Liao PC, Chung MC, Wang YH, et al. Association entre l'exposition aux phtalates et le polymorphisme de la glutathion S-transférase M1 dans l'adénomyose, le léiomyome et l'endométriose. *Hum Reprod*. 2010; 25: 986–94. pmid: 20147336
[Voir l'article](#) • [PubMed / NCBI](#) • [Google Scholar](#)