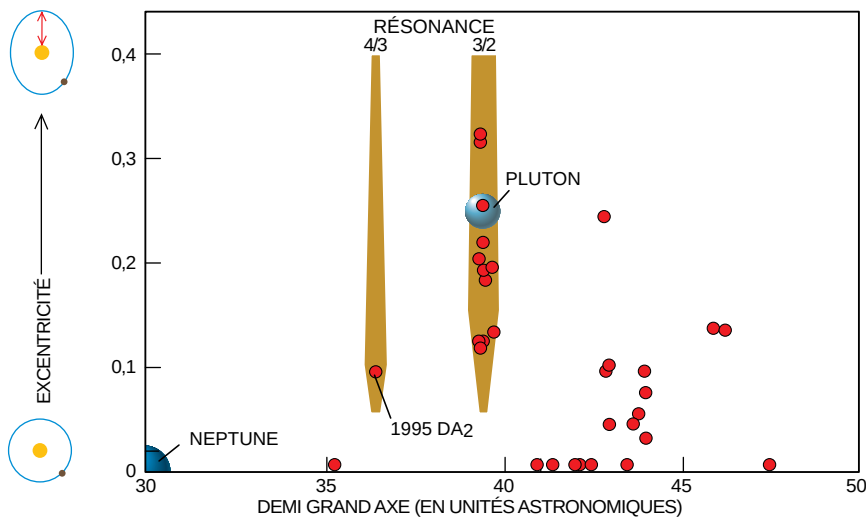




6. DE NOMBREUX OBJETS DE LA CEINTURE DE KUIPER ont des orbites «résonantes». Les orbites sont décrites par l'excentricité (l'écart par rapport à la circularité) et le demi-grand axe (flèche rouge, en haut, à gauche). Comme Pluton, près de la moitié des corps connus de la ceinture de Kuiper (points rouges) tournent deux fois autour du Soleil pendant que Neptune effectue trois révolutions : c'est une résonance 3/2. L'objet 1995 DA₂ occupe une orbite caractérisée par une autre résonance. Ce phénomène refléterait l'évolution primordiale du Système solaire, quand de nombreux petits corps furent éjectés et que les planètes principales s'éloignèrent du Soleil. Lors de ces mouvements d'éloignement, Neptune pourrait avoir verrouillé Pluton et une variété d'objets plus petits sur les orbites résonantes que l'on observe aujourd'hui.

un bon réservoir de comètes. Le mécanisme de transfert hors de ce réservoir est maintenant bien compris : les forces gravitationnelles exercées par Neptune érodent lentement le bord interne de la ceinture de Kuiper, expédiant des objets de cette zone vers le Système solaire interne. Beaucoup de ces corps se consomment en comètes. Certains, telle la comète Shoemaker-Levy 9, qui percuta Jupiter en juillet 1994, terminent leur existence par une collision avec une planète ou avec le Soleil. D'autres sont pris dans une fronde gravitationnelle qui les projette dans l'espace interstellaire.

Si la ceinture de Kuiper est la source des comètes à courte période, peut-on trouver des comètes qui proviendraient spécifiquement de cette ceinture ? Les Centaures, un groupe d'objets comprenant 5145 Pholus, seraient de telles comètes. Les Centaures parcourent de vastes orbites instables, qui croisent celles des planètes. Ils subsistent parmi les planètes géantes quelques millions d'années seulement avant que les interactions gravitationnelles ne les éjectent du Système solaire ou ne les transfèrent sur des orbites plus petites.

Les Centaures ne peuvent s'être formés là où ils se trouvent aujourd'hui, car leurs temps de vie avant éjection du Système solaire sont bien inférieurs à l'âge de celui-ci. Toutefois, la nature de leurs orbites ne permet pas de connaître

leur origine avec certitude. Le réservoir le plus proche (et le plus probable) est la ceinture de Kuiper. Les Centaures constitueraient donc des «comètes de transition», des objets qui appartenaient à la ceinture de Kuiper, en route pour une vie courte, mais spectaculaire dans le Système solaire interne. Un Centaure particulier, 2060 Chiron, fournit l'indice le plus convaincant en faveur de cette hypothèse : ses découvreurs l'avaient considéré comme un astéroïde inhabituel, mais on sait aujourd'hui que 2060 Chiron est une comète active, nimbée d'un halo faible, mais persistant.

La ceinture de Kuiper pourrait-elle fournir autre chose que des comètes ? Est-ce une coïncidence si Pluton, son satellite Charon et le satellite neptunien Triton, objets analogues, se trouvent à proximité de la ceinture de Kuiper ?

Un étrange trio

Les densités de Pluton et de Triton, par exemple, sont bien supérieures à celles des planètes gazeuses géantes du Système solaire externe. Les orbites de ces corps sont également assez étranges. Triton tourne autour de Neptune dans le sens rétrograde, c'est-à-dire inverse de celui du mouvement orbital de toutes les planètes et de la majorité des satellites. L'orbite de Pluton, très inclinée par rapport à l'écliptique, est si allongée qu'elle coupe celle de Neptune. Pluton échappe cependant à toute

collision avec Neptune, en raison d'une relation orbitale particulière nommée résonance 3/2 : lorsque Neptune effectue trois révolutions autour du Soleil, Pluton en accomplit deux.

On comprend le mystère céleste si l'on admet que Pluton, Charon et Triton sont les survivants d'un ensemble, jadis plus vaste, d'objets de tailles similaires. Neptune aurait extrait ces trois corps de la ceinture de Kuiper, capturant Triton et verrouillant Pluton – peut-être avec Charon dans son sillage – dans sa résonance orbitale actuelle.

Les objets découverts dans la ceinture de Kuiper ont des résonances orbitales particulières : la moitié d'entre eux ont la même résonance 3/2 que Pluton et, comme la planète, ils parcourent leur orbite pendant des milliards d'années sans avoir de rencontres proches avec Neptune. Nous avons surnommé Plutinos («petits Plutons») les objets de ce type, dans la ceinture de Kuiper. Compte tenu de la faible portion de ciel examinée, nous estimons que plusieurs milliers de Plutinos ont un diamètre de taille supérieure à 100 kilomètres.

Les découvertes récentes d'objets dans l'anneau de Kuiper donnent une nouvelle compréhension du Système solaire externe. Pluton ne semble aujourd'hui particulier que parce qu'il est plus grand que tous les autres membres de la ceinture de Kuiper. On peut même se demander si Pluton mérite le statut de planète à part entière ? Paradoxalement, une étude qui commença par la recherche d'une dixième planète pourrait ramener à huit le nombre des planètes de notre Système solaire.

Jane LUU est astronome à l'Université Harvard et David JEWITT est astronome à l'Université d'Hawaïi.

M. DUNCAN, T. QUINN et S. TREMAINE, *The Origin of Short Period Comets*, in *Astrophysical Journal*, vol. 328, pp. L69-L73, 15 mai 1988.

J. LUU, *The Kuiper Belt Objects*, in *Asteroids, Comets, Meteors 1993*, sous la direction de A. Milani, M. Di Martino et A. Cellino, Kluwer Academic Publishers, 1993.

D. JEWITT et J. LUU, *The Solar System beyond Neptune*, in *Astronomical Journal*, vol. 109, n° 4, pp. 1867-1876, avril 1995.

R. MALHOTRA, *The Origin of Pluto's Orbit: Implications for the Solar System beyond Neptune*, in *Astronomical Journal*, vol. 110, pp. 420-429, juillet 1995.

La prédisposition au cancer

FREDERICA PERERA

Afin de prévenir l'apparition de la maladie, les spécialistes d'épidémiologie moléculaire tentent de dépister les personnes les plus susceptibles d'avoir un cancer ; pour ce faire, ils recherchent les signes biologiques d'une telle prédisposition.

Imaginons que nous parvenions à savoir si des tissus ont été modifiés par des agents cancérogènes et s'ils sont dans un état précancéreux. Imaginons que nous parvenions à savoir si un individu présente une sensibilité particulière à certains agents cancérogènes, tels que la fumée de cigarette, les rayonnements, divers microbes, des substances chimiques naturelles ou synthétiques présentes dans l'alimentation, dans l'eau ou dans l'air. Alors la lutte contre le cancer serait facilitée, car les personnes à risques connaîtraient les agents cancérogènes qui les menacent, et nombre de cancers seraient évités. En outre, si l'on parvenait à montrer que certaines catégories de personnes, tels les enfants, sont plus sensibles à certains facteurs, les responsables de la santé publique pourraient prendre des mesures afin de réduire les expositions.

Ces perspectives poussent les spécialistes d'une nouvelle discipline, l'épidémiologie moléculaire, à chercher des «biomarqueurs» qui révéleraient une prédisposition au cancer. Aujourd'hui, la panoplie de ces marqueurs est encore limitée, et l'on ne sait pas évaluer précisément le risque qu'un individu particulier ait un jour un cancer, mais les premiers tests prédictifs devraient apparaître prochainement. Entre-temps, il serait avisé de profiter du temps disponible pour préparer le cadre légal

d'utilisation de ces tests : nous devons apprendre à protéger les personnes qui se soumettront à ces tests, et à éviter toute discrimination par les compagnies d'assurances ou par les employeurs.

L'épidémiologie moléculaire montre notamment que les méthodes avec lesquelles on détermine les expositions «acceptables» aux agents cancérogènes de l'environnement sous-estiment les risques encourus par certaines catégories de la population. Aujourd'hui, pour savoir si une exposition à certains produits augmente la proportion de cancers humains, ou pour savoir si des actions concertées réduisent cette proportion, on doit attendre des années, voire des dizaines d'années ; en étudiant les signes précurseurs des cancers, les épidémiologistes moléculaires espèrent répondre plus rapidement à ces questions, et prendre plus vite des mesures de prévention efficaces. Enfin, les biomarqueurs aideront les cancérologues à mettre au point de nouvelles méthodes de prévention du cancer.

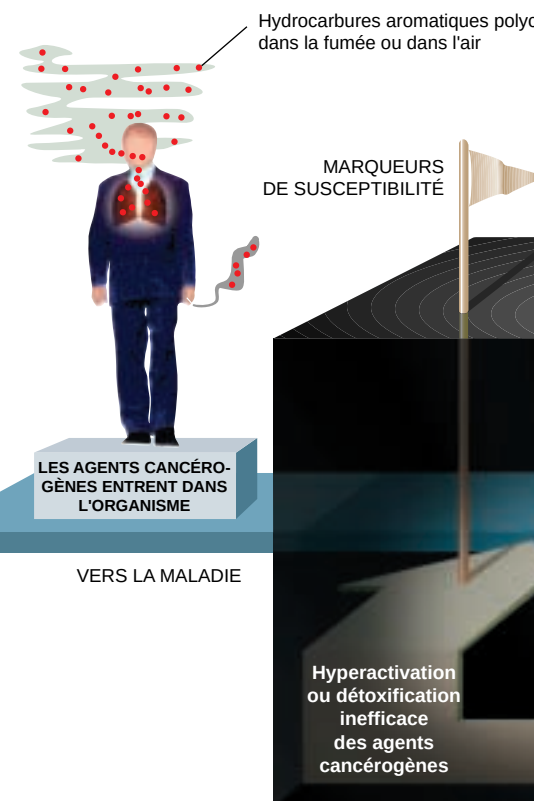
Malgré quelques analogies, l'épidémiologie moléculaire diffère de l'épidémiologie classique : elle utilise les mêmes outils, c'est-à-dire l'étude historique des cas recensés, des questionnaires et le contrôle de l'exposition aux agents cancérogènes, mais elle y ajoute les méthodes de la biologie moléculaire. Certes, l'épidémiologie classique a notablement contribué

ÉPIDÉMIOLOGIE CLASSIQUE



POPULATION EXPOSÉE À LA FUMÉE DE CIGARETTE OU À LA POLLUTION ATMOSPHÉRIQUE

ÉPIDÉMIOLOGIE MOLÉCULAIRE



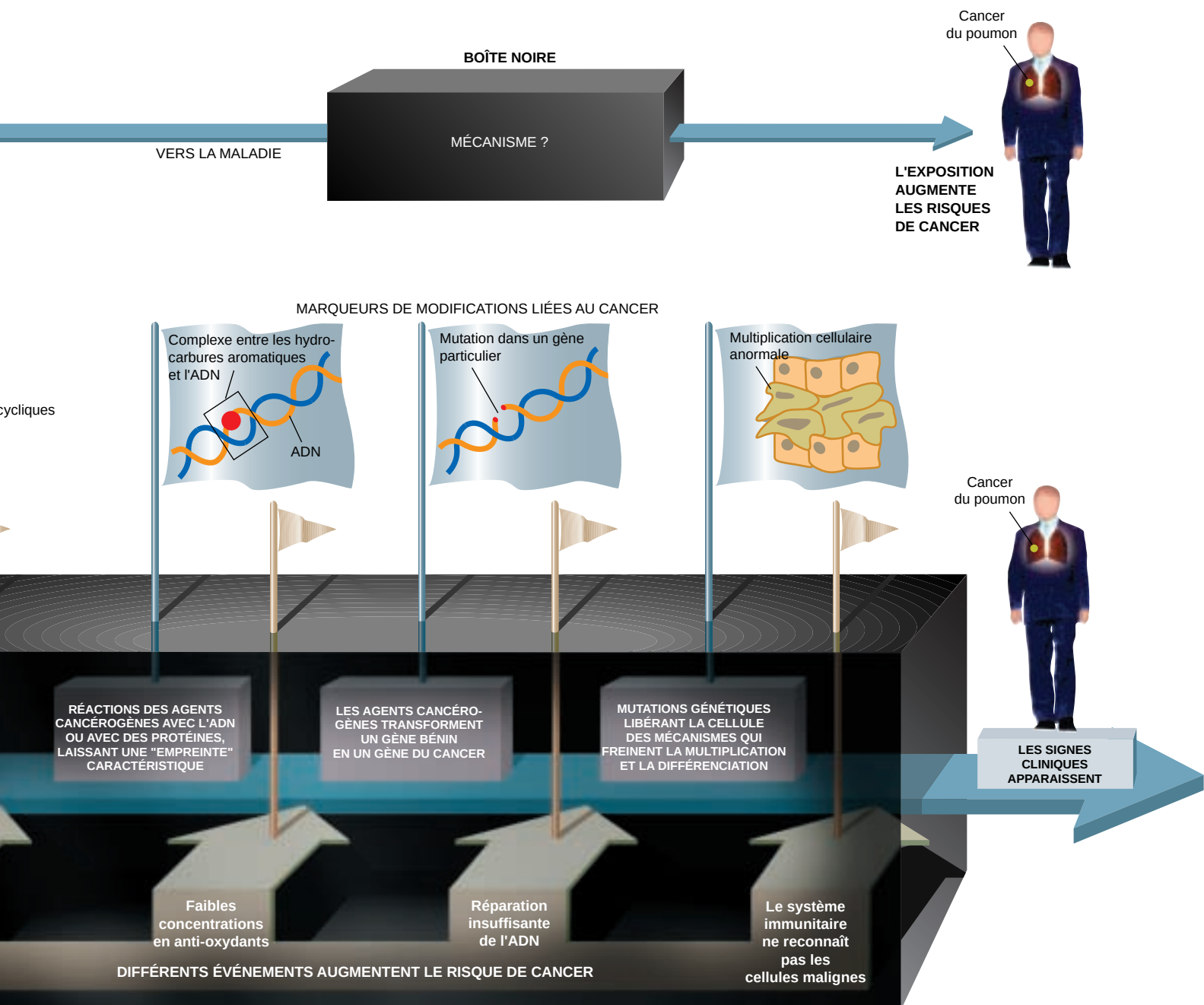
1. L'ÉPIDÉMIOLOGIE MOLÉCULAIRE apporte des informations que l'épidémiologie classique ne fournit pas, comme l'illustre cet exemple d'un cancer du poumon. L'épidémiologie classique (*en haut*) identifie les facteurs qui augmentent les risques de cancer, telle l'inhalation d'un air pollué ou de la fumée de cigarette, mais ne précise pas comment la maladie apparaît. Au contraire, l'épidémiologie moléculaire (*en bas*) s'intéresse aux événements qui se produisent dans la boîte noire et met en évidence les étapes qui mènent de l'exposition aux agents cancérogènes à la maladie. Elle identifie aussi les signes biologiques, ou biomarqueurs, qui révèlent une prédisposition à la maladie. Certains marqueurs (*les drapeaux rectangulaires*) indiquent l'évolution vers la maladie ; d'autres (*les petits fanions*) signalent une vulnérabilité, innée ou acquise, aux agents cancérogènes. En utilisant de tels marqueurs, les épidémiologistes pourront repérer les personnes à risques pour qui la prévention est une question de survie.

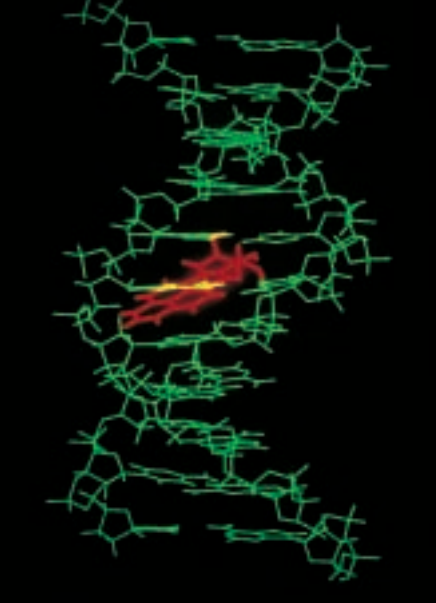
à l'évaluation des risques de cancers : elle a montré qu'une alimentation très riche en graisses favorise le cancer du côlon, que le benzène provoque des leucémies et que les cigarettes augmentent notablement le risque de cancer du poumon (un gros fumeur sur dix risque d'avoir un cancer du poumon). Toutefois, elle n'a donné aucune information sur la suite d'événements qui conduisent de la première exposition à la maladie. Au contraire, les épidémiologistes moléculaires tentent de déceler les signes avant-coureurs d'un cancer et d'identifier des repères biologiques quantifiables qui jalonnent l'évolution de la maladie.

Ce travail se fonde sur les nombreuses explorations des mécanismes de la cancérogenèse ; en retour, il améliore notre compréhension de ces mécanismes. Aujourd'hui, on sait que les cancers résultent de l'accumulation de dommages dans l'ADN d'une cellule : quand ces anomalies finissent par supprimer des contraintes qui assurent une multiplication normale de la cellule, celle-ci prolifère, engendrant une tumeur qui grossit, envahit les tissus voisins et dissémine finalement des tumeurs satellites (les métastases) dans tout l'organisme.

Si des anomalies génétiques sont responsables de cancers, toutes les tumeurs

ne sont pas déclenchées par des gènes endommagés hérités des parents. Dans les pays industrialisés, à peine cinq pour cent des cancers sont héréditaires. Les accidents génétiques qui transforment une cellule saine en une cellule maligne s'accumulent tout au long de la vie, au fil d'interactions complexes entre les agents cancérogènes et l'organisme, qui s'en protège de plusieurs façons. Divers agents cancérogènes sont présents dans l'environnement, mais d'autres, tels les agents oxydants, sont produits par l'organisme. En réalité, deux facteurs se conjuguent : la gravité de l'exposition à l'agent cancérogène – quel qu'il soit – et l'efficacité des mécanismes de défense





2. LES OUVRIERS DES FONDERIES (*photographie ci-dessus*), les fumeurs et les habitants des régions très industrialisées respirent souvent un air chargé en sous-produits de combustion, notamment en agents cancérogènes connus sous le nom d'hydrocarbures aromatiques polycycliques. Dans les cellules pulmonaires et sanguines de ces individus, ces composés forment des complexes avec l'ADN et l'endommagent. L'image de synthèse de gauche représente un tel complexe entre un hydrocarbure (*en rouge*) et l'ADN (*en vert*). Des complexes ont été mis en évidence dans des globules blancs d'une personne exposée : ils apparaissent en vert fluorescent sur la photographie ci-contre.

de l'organisme contre ce type d'agents. Or on sait aujourd'hui que les réactions diffèrent notablement selon les individus.

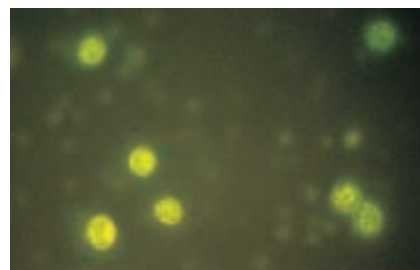
Au début des années 1980, nous avons établi les grandes lignes d'un programme de recherches en épidémiologie moléculaire sur le cancer après avoir découvert un marqueur moléculaire de l'action d'un agent cancérogène sur l'ADN. Pour trouver des biomarqueurs, nous nous proposons de chercher, dans des échantillons de tissus humains, des marqueurs biologiques qui témoignent d'une exposition à un agent cancérogène, d'une atteinte tissulaire qui déclenche un cancer ou d'une vulnérabilité particulière aux agents cancérogènes. On sélectionne les marqueurs indiquant qu'une personne présente un risque élevé de cancer bien avant que le moindre signe clinique n'apparaisse. On évalue alors les marqueurs validés (ceux qui ont été retenus après plusieurs tests) sur des groupes de patients, afin d'aider les cliniciens à décider de la conduite thérapeutique à tenir.

Examinons cette méthodologie dans le cas du marqueur de cancer pulmonaire que nous avons découvert. En 1982, nous avons remarqué que les hydrocarbures aromatiques polycycliques, des agents cancérogènes bien connus, laissent une « empreinte » spécifique dans les cellules des poumons ou du sang. Ces hydrocarbures font partie des quelque 400 composés dont on a montré qu'ils sont cancérogènes

pour l'homme et pour l'animal ; ce sont des produits de combustion présents dans la fumée de cigarette, dans l'air pollué et dans les aliments cuits au barbecue, grillés ou fumés. L'empreinte que nous avons détectée était un complexe entre l'hydrocarbure et une molécule biologique, généralement l'ADN ou une protéine.

Intrigués par la présence de tels complexes dans le sang, nous avons cherché si ces empreintes étaient des marqueurs précoces d'un risque accru de cancer du poumon. Une longue collaboration avec Kari Hemminki, à Stockholm, nous a montré que les personnes exposées à des concentrations élevées en hydrocarbures aromatiques polycycliques, présents dans la fumée de cigarette, dans l'air pollué ou sur certains sites de travail, ont des concentrations sanguines en complexes hydrocarbures-ADN plus élevées que celles des personnes moins exposées.

Nos résultats ne prouvaient pas que les complexes hydrocarbures-ADN signalent un risque supérieur de cancer du poumon, mais les études ultérieures ont conforté notre hypothèse. Notamment, on a observé que les personnes dont les concentrations sanguines en complexes hydrocarbures-ADN étaient élevées avaient aussi plus de mutations génétiques et de modifications chromosomiques que la moyenne dans leurs cellules sanguines. Comme de telles anomalies sont fréquentes dans les cellules malignes, l'abondance de



complexes indiquerait que le risque de cancer est accru.

Ultérieurement, on a découvert que des échantillons sanguins de personnes atteintes de cancer du poumon contenaient plus de complexes hydrocarbures-ADN que des échantillons prélevés chez des personnes saines exposées à des doses identiques d'agents cancérogènes pulmonaires. Aujourd'hui nous analysons des échantillons sanguins prélevés sur des volontaires qui participent à une étude de longue durée, destinée à vérifier si les complexes hydrocarbures-ADN permettent de prévoir un cancer pulmonaire plusieurs années avant que les signes cliniques n'apparaissent.

Marqueurs d'exposition et de lésions

D'autres biomarqueurs semblent pouvoir révéler la probable survenue de cancers du foie et de la vessie. Ainsi l'aflatoxine B1, abondante dans les cacahuètes et dans le maïs moisis, joue probablement un rôle dans le cancer du foie. Diverses études d'épidémiologie moléculaire ont montré que cet agent cancérogène forme également des complexes avec l'ADN. De plus, une étude menée sur un groupe de Chinois dont l'urine contenait des complexes aflatoxine B1-ADN et des dérivés

de l'aflatoxine a montré qu'ils ont eu deux à trois fois plus de cancers du foie que ceux dont l'urine ne contenait pas de tels composés. Les sujets infectés par le virus de l'hépatite B, un autre agent cancérigène, avaient 60 fois plus de risques d'avoir un cancer.

Comme les complexes, les mutations génétiques représentent des biomarqueurs de l'apparition d'une tumeur ; toutefois, elles correspondent à des événements plus tardifs dans la longue évolution qui conduit au cancer. Quand on retrouve une anomalie génétique dans de nombreux types de cancers, on n'en tire aucune information sur l'agent causal. Au contraire, le type de la mutation peut être révélateur : c'est par exemple le cas pour le gène *p53*, muté dans plusieurs sortes de cancer. Normalement, *p53* est un gène suppresseur de tumeur, qui bloque le développement et la division des cellules contenant des gènes endommagés. Lorsque le gène *p53* subit lui-même une mutation, rien n'empêche plus les cellules de transmettre à leur descendance des modifications génétiques susceptibles d'être cancérigènes.

D'après Curtis Harris et ses collègues de l'Institut américain de cancérologie, certains types de mutations de *p53* révèlent une exposition préalable à des substances particulières : ainsi, les cellules de tumeurs pulmonaires de fumeurs portent généralement, sur le gène *p53*, plusieurs mutations typiques d'une exposition à des hydrocarbures polycycliques et à des agents oxydants. Au contraire, les cellules de tumeurs pulmonaires des mineurs exposés au radon dans les mines d'uranium portent une mutation particulière et unique du gène *p53*. Enfin, dans les régions où les cancers du foie dus à l'aflatoxine B1 et au virus de l'hépatite B sont nombreux, les mutations du gène *p53* dans les cellules tumorales sont également localisées en un site précis du gène, différent de celui qui est modifié chez les mineurs. On observe d'autres mutations sur le gène *p53* dans des tumeurs du foie rares, l'angiosarcome, dû à une exposition accidentelle au chlorure de vinyle, dans certains cancers du côlon probablement dus à des agents cancérigènes présents dans la nourriture, et dans des tumeurs de la peau résultant d'une exposition au rayonnement ultraviolet.

Ayant déterminé les mutations de l'ADN ou la présence de complexes entre agents cancérigènes et ADN, on ne parvient pas toujours à détermi-

ner l'agent responsable des modifications précancéreuses, mais, en combinant ces résultats avec d'autres données, on identifie parfois les agents cancérigènes. L'exposition à ces agents doit alors impérativement être réduite. Ces études sont complétées par des

recherches sur la variabilité des défenses naturelles face au cancer ; après une exposition à une même dose de substance cancérigène, certaines personnes ont un cancer, tandis que d'autres échappent à la maladie. C'est pourquoi les épidémiologistes recherchent à la

Les biomarqueurs à l'étude

	Tissu ou liquide biologique analysé	Ce que les marqueurs indiquent
Marqueurs de l'exposition ou des lésions		
Complexe entre l'aflatoxine B1 et l'ADN	Urine, foie	Lésion génétique par l'aflatoxine dans les cacahuètes ou le maïs moisis ; risque accru de cancer du foie
Complexe entre les hydrocarbures aromatiques polycycliques et l'ADN	Sang, poumons, placenta	Lésion génétique par les hydrocarbures aromatiques polycycliques présents dans l'air pollué, sur certains lieux de travail ou dans la fumée de cigarette ; en cours d'évaluation comme marqueur de risque du cancer pulmonaire
Complexe entre le 4-amino-diphényle et l'hémoglobine	Sang	Exposition active ou passive à la fumée de cigarette ; en cours d'évaluation comme marqueur de risque du cancer de la vessie
Thymine glycol (oxydation d'une base de l'ADN)	Urine	Lésion génétique par des agents oxydants ; en cours d'évaluation comme marqueur du risque de divers cancers
Mutation dans le gène <i>p53</i> suppresseur de tumeur	Sein, foie, poumons, notamment	Risque accru de divers cancers ; la nature de la mutation incriminée indique parfois l'agent cancérigène responsable
Marqueurs d'une susceptibilité innée au cancer		
Certaines variations (assez courantes) du gène <i>cytochrome p4501A1</i> ou de son activité	Sang	En cours d'évaluation comme marqueur de risque du cancer pulmonaire
Absence du gène <i>glutathionine-S-trasferase M1</i> (absence très fréquente : presque chez un Blanc sur deux et chez 35 pour cent des Américains noirs)	Sang	Augmentation du risque de cancer pulmonaire et de cancer de la vessie
Absence du gène <i>H-ras-Vtr</i> , variant du gène <i>H-ras</i>	Sang	Augmentation du risque de cancer du sein et d'autres cancers
Mutation dans le gène <i>BRCA1</i> (mutation rare : observée dans moins de un pour cent de la population)	Sang	Risque très élevé de cancer du sein ou de l'ovaire
Marqueurs d'une susceptibilité acquise au cancer		
Faibles concentrations sanguines en antioxydants ou en vitamines	Sang	En cours d'évaluation comme marqueur de risque du cancer du poumon, de l'œsophage, du sein et du cerveau, notamment
Immunodéficience	Sang	Risque accru de divers cancers

fois des biomarqueurs d'une exposition à des agents cancérogènes, mais aussi des biomarqueurs d'une susceptibilité, innée ou acquise, au cancer.

Quelques mutations génétiques héréditaires rares augmentent le risque de cancer. Tous les enfants reçoivent deux versions, ou allèles, d'un même gène, une provenant de chacun des deux parents. Parfois, un enfant naît avec un allèle défectueux d'un gène suppresseur de tumeur, tel le gène *retinoblastoma*, et il arrive que l'allèle normal subisse ultérieurement une mutation. Un tel concours de circonstances suffit à éliminer les freins de la croissance cellulaire : un cancer nommé rétinoblastome apparaît chez l'enfant, qui devient aveugle. De même, les femmes qui héritent d'un gène du cancer du sein muté (*BRCA1*) ont plus de 80 pour cent de risques d'avoir un cancer du sein au cours de leur vie. Pourtant, les cancers héréditaires du sein ne représentent que cinq pour cent environ de tous les cancers de ce type.

Des biomarqueurs de la susceptibilité

Souvent, les facteurs héréditaires de prédisposition au cancer agissent de façon indirecte, généralement en modulant les réactions individuelles aux agents cancérogènes (ils peuvent même n'avoir aucun effet quand l'exposition aux agents cancérogènes est brève). Chez les personnes sensibles, des substances cancérogènes quasi inoffensives risquent de provoquer rapidement un cancer, soit parce que l'organisme est incapable d'éliminer l'agent cancérogène, soit parce qu'il ne parvient pas à réparer les lésions ; les complexes entre l'agent nocif et l'ADN se multiplient, de même que les mutations, ce qui favorise le développement d'un cancer. Les réactions individuelles aux agents cancérogènes diffèrent, car notre patrimoine génétique contient de multiples formes des gènes qui commandent ces réactions ; toutes ne sont pas aussi efficaces.

La susceptibilité au cancer semble liée à l'expression des gènes qui codent une famille d'enzymes, les cytochromes p450. Les molécules de cytochromes p450 inactivent généralement nombre de substances chimiques produites par l'organisme ou présentes dans l'environnement. Malheureusement, elles produisent parfois, au cours de ces mécanismes d'inactivation, des produits intermédiaires qui risquent de léser

l'ADN et certains constituants cellulaires. Ces intermédiaires « activés » sont cancérogènes, tandis que les produits dont ils sont issus ne l'auraient pas été s'ils n'avaient pas été transformés.

Une de ces enzymes cytochromes p450, la CYP1A1, agit sur les hydrocarbures aromatiques polycycliques. De nombreux fumeurs qui ont certaines formes du gène *CYP1A1* ont plus de risques de mourir d'un cancer pulmonaire que la moyenne de la population : certaines versions du gène *CYP1A1* favoriseraient l'activation des hydrocarbures aromatiques polycycliques par les protéines CYP1A1. De petites différences entre les gènes codant d'autres enzymes cytochromes p450 modulent le pouvoir cancérogène de diverses substances, tels l'aflatoxine, le benzène ou le tétrachlorure de carbone. Ces différences pourraient aussi servir de marqueurs de susceptibilité au cancer.

D'autres classes d'enzymes de détoxification sont plus efficaces que

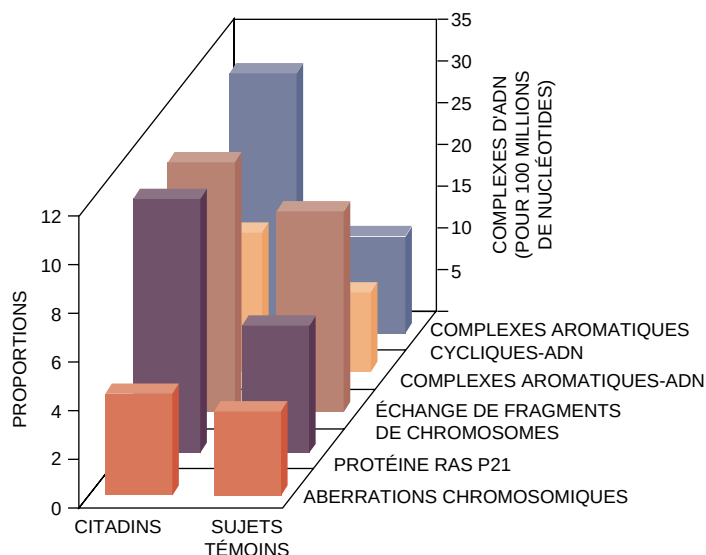
les cytochromes p450. Ainsi, parmi les glutathion-S-tranférases, les GSTM1 neutralisent efficacement les hydrocarbures aromatiques polycycliques, l'oxyde d'éthylène et le styrène, tous présents dans la fumée de cigarette, sur certains lieux de travail et dans l'air des villes. La moitié environ des Blancs sont dépourvus du gène codant les GSTM1, ce qui expliquerait un risque supérieur de cancer de la vessie et du poumon parmi ces personnes : l'absence de ce gène représenterait un biomarqueur de susceptibilité innée.

Une autre enzyme, NAT2 (la N-acétyl-transférase), désactive les amines aromatiques cancérogènes qui sont présentes dans l'air pollué, la fumée de cigarette et certains aliments cuits. Une forme lente de l'enzyme NAT2 semble participer au développement des cancers de la vessie : les personnes atteintes ont, plus souvent que les autres, le gène codant une forme de l'enzyme qui agit lentement, ainsi que des concen-

Anatomie d'une étude d'épidémiologie moléculaire

Depuis longtemps, on soupçonne les agents cancérogènes présents dans l'air de contribuer à l'augmentation des cancers pulmonaires dans les régions très industrialisées. Ce soupçon s'est précisé quand on a constaté que certains produits de combustion présents dans l'air pollué – notamment des hydrocarbures aromatiques polycycliques – peuvent déclencher des cancers pulmonaires chez des animaux de laboratoire et chez des personnes exposées à des doses élevées de ces substances sur leur lieu de travail.

Toutefois, la relation entre la pollution de l'air et le nombre de cancers dans la population générale a été difficile à établir, parce que les personnes qui vivent dans un environnement pollué, en général urbain, ont un mode de vie différent de celui des personnes qui habitent en zone rurale. Il n'a pas été aisé de montrer que la différence des modes de vie avait peu de conséquences sur l'incidence du cancer. En 1990, plusieurs équipes ont entrepris une étude d'épidémiologie moléculaire



Marqueurs dans deux groupes vivant en Pologne.

afin de préciser l'influence de l'air pollué sur le nombre de cancers pulmonaires. Nous avons notamment montré que des agents contaminants respirés dans un air très malsain laissent des « empreintes » sur l'ADN et que, plus ces empreintes sont nombreuses, plus les lésions irréversibles de l'ADN se multiplient. Or, ces anomalies de l'ADN augmentent le risque de cancer. Ainsi, nous avons établi que l'air pollué favorise le

trations sanguines élevées en protéines liées aux amines aromatiques.

En plus des indices génétiques de vulnérabilité, on cherche aussi des marqueurs d'une susceptibilité acquise aux agents cancérigènes. Le risque de cancer augmente quand le système immunitaire est affaibli, quand l'équilibre hormonal est perturbé ou quand l'organisme a été atteint par une hépatite ou par une maladie pulmonaire chronique. Une alimentation pauvre en fruits et en légumes, qui contiennent des antioxydants et des vitamines A, C et E, augmente la probabilité d'une atteinte cancéreuse du poumon, de l'œsophage, de la gorge, du larynx, du cerveau ou du sein. Les antioxydants empêchent notamment les radicaux oxygène libres et les hydrocarbures aromatiques polycycliques d'endommager l'ADN.

En étudiant, dans la population générale, les variations de la susceptibilité innée ou acquise face au cancer, les épidémiologistes sauront mieux esti-

mer les risques. Toutefois, si les prévisions pour la population générale seront améliorées, l'évaluation du risque individuel restera partielle, voire fautive, car l'action de n'importe quel gène peut être modulée par celle d'autres gènes, par des facteurs de l'environnement, par l'état de santé de la personne, par son alimentation et par ses caractéristiques biologiques. De surcroît, certains gènes protègent parfois contre un type de cancer, tout en prédisposant à un autre : la protéine NAT2, par exemple, détoxifie les agents cancérigènes pour la vessie, mais active ceux qui atteignent le côlon. En combinant les caractéristiques individuelles avec les critères biologiques d'exposition et d'atteinte précoce, on estimera les risques de façon plus pertinente.

Les épidémiologistes moléculaires ne savent pas encore prévoir avec précision les risques de cancer pour une personne particulière, mais ils savent évaluer les risques en fonction

de la race et de l'âge. Les épidémiologistes ont, par exemple, montré que le nombre de cancers et de décès par cancer est souvent plus élevé pour les Américains de race noire que pour ceux de race blanche. Aux États-Unis, une forme de cancer de l'œsophage, le cancer des cellules squameuses, est trois fois plus fréquent chez les Noirs que chez les Blancs ; la fréquence du cancer du poumon est environ 50 pour cent supérieure chez les hommes noirs ; les femmes noires de moins de 40 ans ont davantage de cancers du sein que les femmes blanches du même âge, mais c'est l'inverse au-delà de 40 ans.

Populations à risques

Diverses études épidémiologiques ont montré que l'augmentation du risque, chez les Noirs ou dans diverses minorités, résulterait d'une exposition supérieure aux agents cancérigènes. Aux États-Unis, les Noirs ou ceux qui ont des conditions de vie difficiles sont davantage exposés à certaines substances toxiques de l'environnement, notamment le plomb, les polluants atmosphériques et les déchets contaminés. De plus, ces personnes ont souvent une alimentation pauvre en vitamines et en éléments nutritifs protecteurs.

Les effets de l'environnement et de l'alimentation sont probablement renforcés par des différences innées dans le métabolisme des agents cancérigènes. Ainsi, on a montré que le variant CYP1A1, qui active les agents cancérigènes et qui existe uniquement chez les Noirs américains, est associé à un risque majoré d'une forme de cancer pulmonaire, l'adénocarcinome : les fumeurs noirs qui ont ce variant génique ont deux à trois fois plus de cancers que les fumeurs noirs qui en sont dépourvus. Les lésions de l'ADN provoquées par les hydrocarbures aromatiques polycycliques semblent également plus importantes chez les Américains d'origine africaine que chez les Américains d'origine mexicaine. Un autre variant génique, celui du gène *H-ras*, est plus fréquent chez les Noirs que chez les Blancs : il est associé à un risque supérieur de leucémie et de cancers du poumon, du sein, du colon et de la vessie.

Quand on considère les groupes ethniques ou raciaux dans leur ensemble, aucun ne semble plus sensible au cancer qu'un autre ; pourtant, la proportion des divers types de cancers change selon les populations, sans doute parce que la

déclenchement de cancers pulmonaires. Pour cette étude, nous avons suivi deux populations. Certaines personnes habitaient Gliwice, en Silésie, l'une des régions les plus polluées du monde, où la mortalité par cancer est élevée. Les autres habitaient Biala Podlaska, une province rurale du Nord-Est de la Pologne, où l'air est beaucoup plus propre et où l'incidence du cancer est inférieure.

Nous avons mesuré les concentrations sanguines en biomarqueurs qui indiquent une exposition aux hydrocarbures aromatiques polycycliques ou à d'autres composés aromatiques. Nous avons aussi recherché les modifications cellulaires plus spécifiques des risques de cancer. Les marqueurs d'exposition, qui indiquent aussi la dose d'agent cancérigène biologiquement active, sont des complexes entre des hydrocarbures aromatiques polycycliques (ou d'autres composés aromatiques) et l'ADN. On observait également d'autres marqueurs : les aberrations chromosomiques, des échanges de fragments entre chromosomes et une production excessive de la protéine ras p21, codée par le gène *H-ras*.

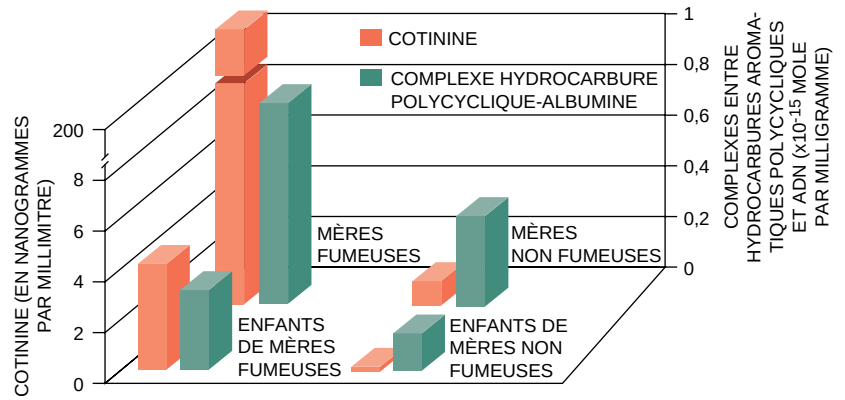
D'après les résultats obtenus (voir le graphe de gauche), on trouve, chez les habitants de Gliwice, plus de complexes hydrocarbures aromatiques-ADN, plus d'aberrations chromosomiques, plus d'échanges de fragments chromosomiques et une plus forte activité du gène *ras*. Autrement dit, les agents cancérigènes présents dans un air pollué favoriseraient les cancers pulmonaires. On décèle leurs effets par la présence de complexes ADN-hydrocarbures aromatiques polycycliques. Depuis, d'autres études ont confirmé qu'une concentration élevée en complexes ADN-hydrocarbures aromatiques polycycliques représente un risque accru de cancer pulmonaire.



Une rue dans une ville de Silésie, une région très polluée de la Pologne.



3. LE TABAGISME PASSIF augmenterait le risque que les jeunes enfants aient, un jour, un cancer pulmonaire. L'auteur et ses collègues ont montré que les concentrations en cotinine (un dérivé de la nicotine, qui est un marqueur de l'inhalation de fumée) et en complexes hydrocarbures aromatiques polycycliques-albumine (un marqueur indirect



des lésions de l'ADN) étaient plus élevées chez les mères fumeuses que chez les mères non fumeuses, mais aussi chez les enfants des mères fumeuses (histogramme de droite). Ces femmes fumaient moins d'un paquet de cigarettes par jour, ce qui prouve que la fumée de cigarette – même en faible quantité – est une menace pour les enfants.

fréquence des caractères génétiques qui favorisent un type particulier de cancer varie d'une population à l'autre.

De surcroît, l'âge d'une personne au moment de son exposition à un agent cancérigène est essentiel : le risque est supérieur pour les fœtus, les bébés et les enfants exposés aux agents cancérigènes de l'environnement. Toutes les études réalisées sur la pollution atmosphérique, la fumée de cigarette, les hydrocarbures aromatiques polycycliques, les pesticides, les nitrosamines, l'aflatoxine B1 et les rayonnements montrent que le risque de cancer augmente quand l'exposition aux agents cancérigènes commence au stade utérin ou pendant l'enfance. C'est sans doute parce que la période d'incubation est plus longue et que la multiplication cellulaire augmente : or, les cellules qui prolifèrent risquent plus de subir des dommages génétiques que les cellules au repos. Chez les jeunes enfants, les mécanismes d'inactivation des agents cancérigènes et de réparation des anomalies moléculaires sont moins efficaces que chez l'adulte. De plus, les enfants absorbent souvent des quantités d'agents cancérigènes plus importantes que les adultes, si l'on rapporte ces quantités à leur poids.

Ainsi, on estime que les bébés ingèrent 10 à 20 fois plus de dioxine en une journée que les adultes (par rapport à leur poids). Nous avons récemment montré que, chez des nouveau-nés d'une zone polluée de l'Europe de l'Est, la concentration sanguine en complexes ADN-hydrocarbures aromatiques polycycliques est supérieure à celle de leur mère, bien que le fœtus ne soit exposé qu'au dixième de la dose d'hydrocarbures aromatiques polycycliques absorbée par la mère. Nous avons également

montré que de jeunes enfants dont les mères fumaient une dizaine de cigarettes par jour avaient des concentrations sanguines en protéines complexes hydrocarbures aromatiques polycycliques supérieures à celles des enfants nés de mères non fumeuses.

Ces études sur le cancer ont mis en évidence deux points qui auront des conséquences notables en santé publique. Tout d'abord, la plupart des cancers sont partiellement dus à l'environnement ; pour s'en protéger, on devra modifier les comportements à risques et prendre des mesures visant à réduire les expositions involontaires aux substances cancérigènes présentes dans l'air, dans l'eau, dans la nourriture et sur les lieux de travail. On estime qu'en l'absence de facteurs cancérigènes dans l'environnement, l'incidence du cancer diminuerait de 80 à 90 pour cent.

D'autre part, les agents cancérigènes présents dans l'environnement sont plus nocifs pour certains individus que pour d'autres ; pour améliorer la prévention, on devra protéger ces sujets plus vulnérables par diverses mesures, telles que des campagnes d'information ou des lois.

Aujourd'hui, les pouvoirs publics ne prennent pas en considération la disparité des susceptibilités individuelles face aux agents cancérigènes. Pour déterminer les doses d'agents cancérigènes qui entraîneraient un nombre «inacceptable» de cancers, on utilise un facteur de risques global, en admettant que toutes les personnes réagissent de la même façon à ces agents. Cette hypothèse est fautive, et la méthode actuelle sous-estime les risques pour certains groupes de la société. Ainsi, les personnes qui ont des facteurs de susceptibilité pré-

sentent dix fois plus de risques d'avoir un cancer que la population supposée «standard» et homogène.

Pour éviter d'exposer excessivement les populations sensibles (certaines ethnies, les femmes, les enfants, les vieillards), on devrait les avertir et rechercher des normes environnementales et des programmes de santé publique qui ne fassent pas courir les plus grands risques aux personnes les plus sensibles de la population.

Le meilleur traitement du cancer est sa prévention. En évitant ne serait-ce que 20 cancers sur 100, plus de 50 000 vies seraient épargnées, chaque année, en France. Les spécialistes de l'épidémiologie moléculaire pourraient faciliter l'élaboration de mesures préventives, et insister sur la nécessaire protection des plus vulnérables.

Frederica PERERA est directeur adjoint du Centre de cancérologie presbytérien, à Columbia.

F.P. PERERA et I.B. WEINSTEIN, *Molecular Epidemiology and Carcinogen-DNA Adduct Detection : New Approaches to Studies of Human Cancer Causation*, in *Journal of Chronic Diseases*, vol. 35, pp. 581-600, 1982.

Molecular Epidemiology, sous la direction de P.A. Schulte et F.P. Perera, Academic Press, 1993.

C.C. HARRIS, p53 : *At the Crossroads of Molecular Carcinogenesis and Risk Assessment*, in *Science*, vol. 262, pp. 1980-1981, 24 décembre 1993.

J.D. GROOPMAN et al., *Molecular Biomarkers for Aflatoxins and Their Application to Human Cancer Prevention*, in *Cancer Research*, vol. 54, n° 75, pp. 1907S-1911S, 1^{er} avril 1994.

