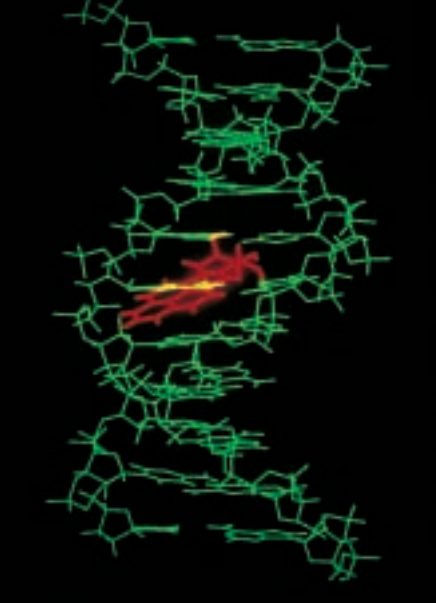




2. LES OUVRIERS DES FONDERIES (*photographie ci-dessus*), les fumeurs et les habitants des régions très industrialisées respirent souvent un air chargé en sous-produits de combustion, notamment en agents cancérogènes connus sous le nom d'hydrocarbures aromatiques polycycliques. Dans les cellules pulmonaires 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.

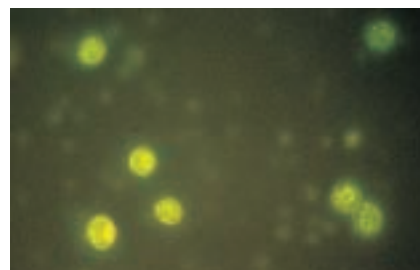
Au début des années 1980, nous avons établi les grandes lignes d'un programme de recherches en épidémiologie moléculaire sur le cancer après avoir découvert un marqueur moléculaire de l'action d'un agent cancérogène sur l'ADN. Pour trouver des biomarqueurs, nous nous proposons de chercher, dans des échantillons 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 Hemmki, 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