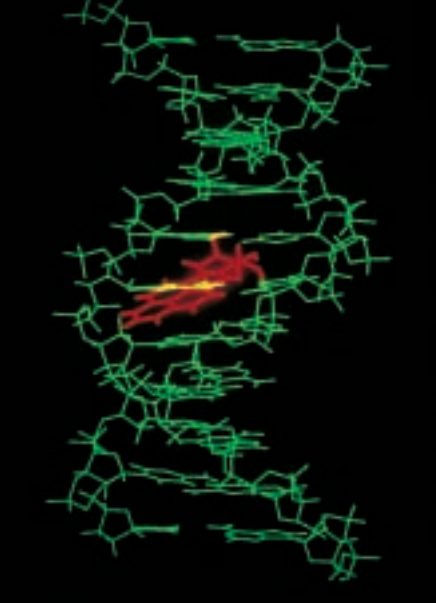




2. LES OUVRIERS DES FONDERIES (*photographie ci-dessus*), les fumeurs et les habitants des régions très industrialisées respirent souvent un air chargé en sous-produits de combustion, notamment en agents cancérogènes connus sous le nom d'hydrocarbures aromatiques polycycliques. Dans les cellules pulmonaires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

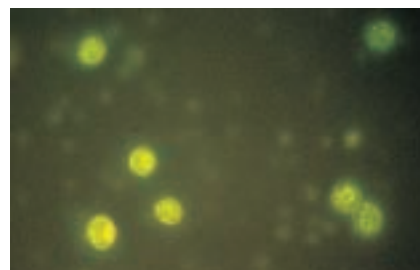
Au début des années 1980, nous avons établi les grandes lignes d'un programme de recherches en épidémiologie moléculaire sur le cancer après avoir découvert un marqueur moléculaire de l'action d'un agent cancérogène sur l'ADN. Pour trouver des biomarqueurs, nous nous proposons de chercher, dans des échantillons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

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