

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

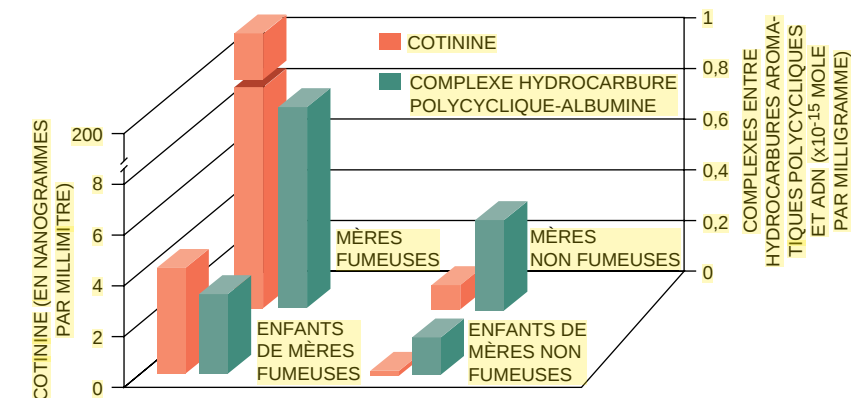
déclenchement de cancers pulmonaires. Pour cette étude, nous avons suivi deux populations. Certaines personnes habitaient Gliwice, en Silésie, l'une des régions les plus polluées du monde, où la mortalité par cancer est élevée. Les autres habitaient Biala Podlaska, une province rurale du Nord-Est de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