

Expositions professionnelles ou environnementales et risques de cancer

Restitution du programme national de recherche environnement santé travail et du plan Cancer

Dossier du participant

02
octobre 2018

Maison de la RATP
Espace du Centenaire
189, rue de Bercy - 75012 Paris

Rencontres
scientifiques
de
l'Anses



Éditorial

Selon l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), le cancer est à l'origine de 8,8 millions de décès dans le monde. Il figure parmi les premières causes de mortalité et son incidence devrait augmenter de 70% environ au cours des deux prochaines décennies. Il a de multiples causes, souvent cumulées et résulte des interactions entre des facteurs génétiques et des agents cancérigènes physiques ou chimiques si bien qu'aujourd'hui, selon l'OMS, 30 % des cancers seraient liés à des facteurs de risques évitables. En France, 40% des cancers peuvent être prévenus, selon l'INCa, car ils sont attribuables au mode de vie et à l'environnement.

Les risques environnementaux de cancer, liés à l'évolution des modes de vie, au changement climatique et à la modification des expositions auxquelles nous sommes soumis ont déjà fait l'objet d'un colloque international organisé en 2011 par l'Anses, l'INCa et l'ITMO Cancer de l'Alliance Aviesan, pour mieux comprendre les liens entre cancers et expositions environnementales et cerner ainsi les priorités de recherche dans ce domaine. Les Rencontres scientifiques organisées ce 2 octobre 2018 sont là pour témoigner des avancées de la recherche et de la complémentarité entre ces acteurs.

Selon le CIRC, plus de 500 agents variés (ex. agents physiques, substances chimiques, mélanges) sont susceptibles d'être cancérigènes pour l'homme : cancérigènes probables ou possibles mais sans être à ce jour avérés [1]. Établir de tels liens est nécessaire pour définir des mesures de prévention efficaces et comporte de vraies difficultés méthodologiques (ex. expositions chroniques à de faibles doses, périodes de latence parfois très longues entre l'exposition et l'apparition de la maladie).

La lutte contre le cancer et sa prévention au niveau national, s'inscrivent dans les politiques publiques, notamment, depuis 2003 via les Plans cancer successifs, dont celui de 2014 à 2019 est actuellement en cours. Il contribue au soutien à la recherche scientifique au travers du programme national de recherche environnement santé travail (PNR EST) de l'Anses, favorise la production de nouvelles connaissances avec la participation financière de l'ITMO Cancer d'Aviesan. D'autre part, l'Institut national du cancer (INCa), organise des appels à projets destinés notamment à améliorer la qualité des soins et la vie des malades ainsi que le dépistage des cancers.

C'est pourquoi l'Anses, ITMO Cancer d'Aviesan et l'INCa ont décidé de s'unir pour présenter les résultats de projets de recherche récemment achevés. Au cours de la matinée seront présentés des projets relatifs aux expositions environnementales et professionnelles aux divers agents. L'après-midi sera consacrée à la présentation des données récemment acquises sur des mécanismes d'action génétiques ou biologiques.

Nous souhaitons que cette journée soit riche en dialogue autour des connaissances acquises entre les scientifiques et les autres acteurs sur les liens entre environnement et cancers afin qu'ils puissent permettre de mieux cerner les questions qui restent à approfondir.

1. Classification du CIRC : mise à jour 30 juillet 2018 (<https://monographs.iarc.fr/fr/agents-classes-par-lesmonographies-du-circ-2/fr>)

Session 1 – EXPOSITIONS ENVIRONNEMENTALES OU PROFESSIONNELLES

HeLME-UV – Exposition résidentielle au rayonnement ultraviolet solaire et hémopathies malignes de l'enfant

Astrid COSTE¹, Stéphanie GOUJON^{1,2}, Laurent ORSI¹, Mathieu BONIOL³, Fabienne MARQUANT¹, Laure FAURE^{1,2}, Denis HÉMON¹, Jean-François DORÉ⁴, Jacqueline CLAVEL^{1,2}

1- INSERM U1153, Centre de Recherche en Epidémiologie et Statistique Paris Sorbonne Cité, équipe Epidémiologie des Cancers de l'Enfant et de l'Adolescent, Université Paris Descartes, F-94800, Villejuif. 2- Registre National des Hémopathies Malignes de l'Enfant, F-94800, Villejuif. 3- University of Strathclyde Institute of Global Public Health International Prevention Research Institute, F- 69006 Lyon. 4- CNRS UMR 5286, INSERM U1052, Université Claude Bernard, Centre Léon Bérard, F-69008, Lyon.

BIOGRAPHIE

Jean-François DORÉ, Directeur de Recherche Emérite à l'INSERM, a dirigé et participé à de nombreuses études épidémiologiques de l'exposition aux UV naturels et artificiels. L'exploitation des données d'irradiation UV au sol fournies par les satellites météorologiques a permis d'étudier les expositions UV professionnelles, et le rôle des expositions UV dans les pathologies oculaires (cataracte, DMLA) et les leucémies de l'enfant.

RÉSUMÉ

Les facteurs de risques établis des hémopathies malignes de l'enfant (HME) sont essentiellement des facteurs génétiques et l'exposition aux rayonnements ionisants à forte dose. D'autres facteurs de risque (radiations ionisantes à faible dose, pesticides, champs magnétiques, facteurs infectieux et immunitaires) ont été évoqués, mais peu d'études ont considéré l'exposition au rayonnement ultraviolet (UV). Compte tenu des effets de l'UV sur le système immunitaire/lymphoïde, il était intéressant d'étudier le rôle de l'exposition aux UV solaires dans l'incidence des HME, et son éventuelle interaction avec d'autres facteurs environnementaux (pollution atmosphérique liée au trafic routier), mais aussi avec les stimulations précoces du système immunitaire.

Matériels et méthodes

9082 cas de leucémie aiguë (LA) et 3563 cas de lymphome de moins de 15 ans enregistrés entre 1990 et 2009 dans le Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant (RNHE) ont été inclus. Les données d'irradiation UV de la commune de résidence, de 1988 à 2007 ont été extraites de la base Eurosun (irradiation UV au sol en Europe). L'association entre l'exposition résidentielle aux UV et l'incidence des HME a été estimée par modèles de régression de Poisson (standardized incidence ratio – SIR).

Les données individuelles collectées par interviews dans les études cas-témoins nationales ESCALE et ESTELLE (1511 LA, 3102 témoins de population) dérivées du RNHE ont été analysées. Les données d'irradiation UV de la commune de résidence à la naissance et au diagnostic ont été extraites de la base Eurosun.

Les confondants potentiels pris en compte ont été les facteurs de risque de leucémie aiguë lymphoïde fortement suspectés et disponibles dans les études ESCALE et ESTELLE.

Résultats

La moyenne annuelle de l'exposition UV quotidienne des varie de 85,5 à 137,8 J/cm² à l'échelle des communes. Une association positive significative a été mise en évidence pour les leucémies aiguës, aucune association n'a été retrouvée pour les lymphomes. L'association avec les leucémies semblait spécifique des leucémies aiguës lymphoblastiques B immatures (LAL pré-B, 5977 cas), et plus marquée pour les 0-4 ans. Bien que la log-linéarité n'était pas rejetée, les analyses ont suggéré que cette association suit un modèle linéaire avec un seuil à 100 J/cm² (rapport de SIR = 1,24 [1,14-1,36] pour une augmentation de 25 J/cm² au-delà du seuil de 100 J/cm²). Ces résultats restent stables dans des analyses stratifiant sur un index de défaveur ou sur le degré d'urbanisation des communes.

Les études ESCALE et ESTELLE ont été utilisées pour déterminer si la prise en compte de caractéristiques individuelles considérées comme des facteurs de risque des LAL (stimulation immunitaire précoce, consommation de tabac par le père, exposition domestique des parents aux pesticides, exposition au benzène - proximité des routes à grande circulation, stations-service et garages) modifiait l'association observée entre UV et LAL pré-B. L'analyse de ces études confirme l'existence d'une association positive entre l'exposition résidentielle environnementale aux UV et les LAL pré-B (OR des 3 derniers déciles vs les 7 premiers déciles = 1.30 [1.16-1.45]). Cette association est similaire dans les deux études individuelles ; elle est aussi qualitativement et quantitativement similaire à l'association observée au niveau des variations géographiques communales 1990-2009. La prise en compte des facteurs de risques de LAL par stratification et ajustement n'a pas modifié quantitativement ni l'association observée entre UV résidentiels et LAL pré-B, ni sa significativité statistique.

Conclusion

Il existe une association positive entre exposition résidentielle aux UV et LAL pré-B. L'analyse des études cas-témoin, comportant l'histoire résidentielle des sujets, montre que l'exposition résidentielle aux UV à la naissance donne des résultats quasi identiques à l'exposition UV au diagnostic, les deux variables étant fortement corrélées. Cette association est écologique, et ne permet pas de conclure à une association individuelle, l'exposition individuelle aux UV ayant d'autres déterminants liés au mode de vie. Elle peut refléter un effet de l'exposition aux UV ou d'autres caractéristiques environnementales corrélées aux variations spatiales des expositions aux UV.

L'association positive entre exposition résidentielle aux UV et LAL pré B n'est pas modifiée par la prise en compte des variables individuelles soupçonnées comme facteurs de risque de ces leucémies.

Ces résultats invitent à prendre en compte les expositions résidentielles aux UV dans les études épidémiologiques sur les facteurs de risque environnementaux des leucémies de l'enfant, et renforcent l'idée que l'exposition résidentielle aux UV solaires dans les premiers âges de la vie peut avoir une influence insoupçonnée.

Projet sélectionné en 2013 dans le cadre du PNR EST, financé par Itmo Cancer au titre du Plan Cancer.

Pour en savoir plus : <https://www.anses.fr/fr/content/le-programme-national-de-recherche-environnement-santé-travail-pnrest>

Comment étudier l'association entre l'intensité d'exposition variable au cours de la vie et le risque de développer un cancer ? Exemple du tabac, de l'exposition professionnelle à l'amiante et du cancer du poumon

Emilie LEVEQUE¹, Aude LACOURT¹, Danièle LUCE², Isabelle STUCKER³, Pascal GUENEL³, Cécile PROUST-LIMA¹, Karen LEFFONDRÉ¹

1- Université Bordeaux UMR 1219, INSERM, Institut de santé publique d'épidémiologie et de développement, équipe Bordeaux population health, F-33076, Bordeaux cedex. 2- INSERM U1085, Université de Rennes 1, Ecole des hautes études en santé publique, Institut de recherche Santé Environnement et Travail, Pointe-à-Pitre, équipe épidémiologie en santé au travail et ergonomie, F-35042, Rennes cedex. 3- INSERM U1018, Université Paris Saclay, Université Paris-Sud, Université Versailles-Saint Quentin, Centre de recherche en Epidémiologie et Santé des Populations, équipe Épidémiologie des Cancers, Gènes et Environnement, F-94800, Villejuif.

BIOGRAPHIE

Karen LEFFONDRÉ détient un Doctorat en Biostatistique de l'Université de Paris-Sud. Après un post-doctorat à l'Université McGill, elle a été chercheure à l'Université de Montréal. Depuis 2008, elle est maîtresse de conférences à l'Université de Bordeaux (ISPED) et au Centre de recherche INSERM U1219. Elle s'intéresse aux méthodes d'analyse des données épidémiologiques cas-témoins et de cohorte, en particulier la modélisation des expositions prolongées en étiologie du cancer.

RÉSUMÉ

De nombreuses études épidémiologiques s'intéressent à l'association entre une exposition prolongée à une substance, comme par exemple le tabac, et le risque de développer un cancer. Par définition, une exposition prolongée est caractérisée par plusieurs dimensions, en particulier la durée totale d'exposition, l'intensité au cours de la vie, l'âge au début de l'exposition, et le temps depuis l'arrêt de l'exposition. Ces différentes dimensions, dont les valeurs sont propres à chaque individu, conduisent à des trajectoires d'expositions individuelles variées. Certains sujets peuvent avoir en effet été exposés à des intensités faibles ou modérées sur une longue période de leur vie, tandis que d'autres peuvent avoir été exposés de manière intense sur une plus courte période, précoce ou au contraire tardive. L'objectif de cette présentation est de présenter une approche statistique qui permet d'identifier ces profils d'exposition et les risques de cancer associés, et ses résultats sur les données de l'étude cas-témoins ICARE.

Matériels et méthodes

Les cas incidents de cancer de poumon ont été recrutés à partir des registres français de cancer entre 2001 et 2007. Les témoins ont été sélectionnés aléatoirement en densité d'incidence à partir de la population générale et appariés en fréquence aux cas sur l'âge, le sexe et le département. Le nombre moyen de cigarettes fumées sur chaque période de consommation de tabac et le calendrier professionnel sur l'ensemble de la carrière ont été recueillis grâce à des questionnaires standardisés administrés en face à face. L'intensité annuelle moyenne journalière d'exposition professionnelle à l'amiante (en f/mL) a été évaluée par une matrice emploi exposition. Un modèle conjoint à classes latentes a été utilisé pour identifier les profils (classes latentes) de trajectoires d'exposition au tabac et à l'amiante et leur association avec le risque de cancer du poumon.

Les trajectoires individuelles étaient caractérisées par l'intensité d'exposition chaque année précédant le diagnostic pour les cas et l'interview pour les témoins, et modélisées par un sous-modèle mixte.

Résultats

Un total de 1938 cas et 1837 témoins hommes fumeurs ont contribué à l'analyse pour le tabac. Un total de 912 cas et 798 témoins hommes exposés professionnellement à l'amiante ont contribué à l'analyse pour l'amiante. Le meilleur modèle pour le tabac comprenait 5 classes latentes, tandis que le meilleur modèle pour l'amiante comprenait 4 classes latentes. Ces classes étaient caractérisées par 1) une intensité d'exposition modérée constante au cours de la vie considérée comme la classe de référence (qui représentaient 52% des sujets pour le tabac, 44% pour l'amiante), 2) des intensités élevées relativement récentes (32% et 38%) ou 3) des intensités élevées distantes (16% et 18%). Pour le tabac, malgré un nombre total de cigarettes-années plus élevé (416 vs 355 cigarette-années), le risque de cancer de poumon était plus faible dans la classe avec une trajectoire d'intensités élevées les plus distantes que dans la classe de référence (OR=0,66 (IC à 95% : 0,49 ; 0,89)). Les classes qui avaient des intensités élevées récentes avaient un risque plus élevé de cancer du poumon par rapport à la classe de référence (OR=4,29 [IC à 95% : 3,51 ; 5,23]). Pour l'amiante, l'inverse était observé : le risque de cancer du poumon était le plus élevé pour la classe avec les intensités les plus distantes (OR=1.26 (0,90 ; 1,79)) malgré un nombre total de f/mL-années qui n'était pas le plus élevé des 4 classes identifiées. Le risque de cancer de poumon était similaire entre la classe avec les intensités récentes et celle de référence (OR=1.03 [IC à 95% : 0,71 ; 1,50]) malgré un nombre médian total de f/mL-années plus important.

Conclusion

Nos résultats sont cohérents avec ceux de notre première étude réalisée dans le cadre de ce projet, qui était basée sur les mêmes données mais sur une autre approche statistique ne reposant pas sur les mêmes hypothèses. Pour le tabac, ces résultats suggéraient en effet que l'intensité récente de la consommation de tabac contribuerait davantage au risque de cancer du poumon que l'intensité ancienne. Pour l'amiante, nous retrouvions également que l'intensité ancienne de l'exposition avait le plus de poids. Ces résultats concordent aussi avec d'autres études, basées sur des données et des méthodes d'analyse différentes. Parallèlement à ces résultats épidémiologiques, cette étude illustre comment étudier les trajectoires d'exposition prolongées et le risque de cancer associé, avec un modèle conjoint à classes latentes.

Projet sélectionné en 2013 dans le cadre du PNR EST, financé par Itmo Cancer au titre du Plan Cancer.

Pour en savoir plus : <https://www.anses.fr/fr/content/le-programme-national-de-recherche-environnement-santé-travail-pnrest>

Etude de la pathogénicité pulmonaire de la pollution particulaire ultrafine

Yara SALEH¹, Sébastien ANThERIEU¹, Romain DUSAUTOIR², Jules SOTTY², Laurent ALLEMAND², Esperenza PERDRIX², Pierre DUBOT³, Anne PLATEL¹, Fabrice NESSLANY¹, Guillaume GARÇON¹, Jean-Marc LO-GUIDICE¹

1- Université de Lille EA 4483, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, équipe Impacts de l'environnement chimique sur la santé humaine, F-59000, Lille. 2- Université de Lille, Institut Mines-télécom, Département Sciences de l'Atmosphère et Génie de l'Environnement, Lille Douai, F- 59000, Lille. 3- Université Paris-Est UMR 7182, CNRS, Institut de Chimie et des Matériaux de Paris-Est, F-94320, Thiais.

BIOGRAPHIE

Après une licence en sciences de la vie et deux Masters, l'un en biologie cellulaire et moléculaire au Liban et l'autre en biochimie et génétique de l'ARN à l'université de Pierre et Marie Curie à Paris, Yara SALEH entreprend la réalisation d'une thèse à l'école doctorale Biologie & Santé au sein de l'EA4483 de l'université de Lille sur le thème « Etude de la pathogénicité pulmonaire des polluants atmosphériques nanoparticulaires ».

RÉSUMÉ

Des études épidémiologiques montrent que les polluants atmosphériques particuliers augmentent le risque de morbidité et de mortalité liées à des maladies respiratoires. La toxicité des particules dépend de leur composition chimique, leur conférant des propriétés mutagènes et/ou cancérogènes, mais également de leur granulométrie qui va conditionner leur pénétration et rétention dans les voies respiratoires. Les particules fines (PF < 2,5 µm) et surtout les particules ultrafines (PUF < 0,1 µm) peuvent ainsi atteindre les voies aériennes les plus profondes où leur élimination s'effectuera lentement par clairance macrophagique. Bien que les PUF possèdent une réactivité de surface et donc une toxicité potentielle plus élevée que les PF, leur impact toxicologique réel reste à déterminer.

Matériels et méthodes

Pour ce projet, nous avons comparé l'impact sur la santé respiratoire de doses réalistes de PF et de PUF. Les particules ont été collectées sur un même site urbano-industriel à l'aide d'un impacteur en cascade. Après caractérisation physico-chimique des particules (granulométrie, composition surfacique, élémentaire, en HAP), nous avons développé un modèle non invasif d'exposition de souris BALB/c par voie intranasale et l'avons exposé de manière aiguë à des doses uniques croissantes de PF ou de PUF (10, 50 ou 100 µg) et de manière subchronique pendant 1 mois ou 3 mois, à raison de 3 doses de 10 µg de particules par semaine. A l'issue des expositions, les souris ont été sacrifiées, des lavages broncho-alvéolaires (LBA) ont été réalisés et différents tissus (sang, poumons, foie, fémurs) ont été prélevés pour effectuer des analyses de l'inflammation, de génotoxicité, d'altérations épigénétiques (méthylation de l'ADN, modifications d'histones) et transcriptomiques (ARNm et miARN).

Résultats

La composition chimique élémentaire des deux fractions particulières n'a pas montré de différences majeures mais atteste leur origine industrielle par leur richesse en certains métaux. Par ailleurs, une teneur légèrement supérieure en HAP a été détectée dans les PF par rapport aux PUF (94 vs 84 ng/mg).

Le protocole d'exposition des souris par voie intranasale a permis aux particules d'atteindre les voies respiratoires profondes et d'être internalisées par les cellules alvéolaires. Pour toutes les conditions expérimentales, aucun effet génotoxique et/ou mutagène *in vivo* n'a été mis en évidence (tests des comètes, des micronoyaux, Pig-A négatifs). En revanche, l'étude de la cellularité des LBA, la quantification de cytokines et l'analyse histologique des tissus pulmonaires suggèrent la survenue d'une inflammation chronique chez les souris exposées. L'apparition de zones lésionnelles étendues est cependant plus précoce et plus marquée dans les poumons des souris exposées aux PUF.

Des analyses transcriptomiques ont montré d'une part que le nombre de gènes dérégulés croît avec la dose et le temps d'exposition, et d'autre part que ce nombre est largement supérieur chez les souris exposées aux PUF par rapport à celles exposées aux PF. L'identification des principales voies de signalisation les plus significativement impactées confirme que les PUF induisent une réponse des tissus pulmonaires plus intense et plus précoce que les PF.

En ce qui concerne les études épigénétiques, une augmentation de l'activité DNA méthyltransférase a été observée uniquement chez les souris exposées pendant 3 mois aux PUF.

Plusieurs modifications d'histones ont été mises en évidence ; la plus importante concerne une diminution de l'acétylation de l'histone H3K27 chez les souris exposées pendant 3 mois aux PF (-22 %) ou aux PUF (-35 %). Enfin, une dérégulation de l'expression pulmonaire de quelques miARN a été détectée chez les souris exposées. L'analyse fonctionnelle en cours des miARN spécifiquement dérégulés par les PUF, ou dérégulés communément par les PUF et les PF, devrait permettre l'identification de leurs ARNm cibles.

Conclusion

Les résultats issus de ce projet suggèrent que les PUF ont un impact plus nocif sur la santé respiratoire que les PF, et devraient permettre l'identification de nouveaux biomarqueurs d'atteintes tissulaires. En particulier les miARN les plus dérégulés et associés à la pathogénicité des particules seront prochainement quantifiés dans le sérum de souris exposées. Ces miARN circulants pourraient constituer des marqueurs d'effet non invasifs innovants. Leur validation ultérieure chez l'homme permettrait une meilleure surveillance des populations exposées à des stades réversibles des processus pathologiques.

Les informations issues de ce projet pourront être transmises aux différents organismes en charge des polluants atmosphériques et de leurs effets sur la santé, aux instances chargées de leur réglementation ainsi qu'aux industriels afin de contribuer à une meilleure prise de décision quant à la réduction des émissions des polluants particuliers les plus préoccupants. Par ailleurs, ces données pourront contribuer à la réactualisation des informations nécessaires à la gestion des risques inhérents aux fractions particulaires ultrafines pour lesquelles il n'existe aucune réglementation.

Projet sélectionné en 2014 dans le cadre du PNR EST, financé par Itmo Cancer au titre du Plan Cancer.

Pour en savoir plus : <https://www.anses.fr/fr/content/le-programme-national-de-recherche-environnement-santé-travail-pnrest>

Exposition domestique aux pesticides et risques de cancers chez l'enfant

Geneviève VAN MAELE-FABRY¹; Laurence GAMET-PAYRASTRE²

1- Université Catholique de Louvain, Secteur des sciences de la santé, Institut de recherche expérimentale et clinique, Louvain Centre for Toxicology and Applied Pharmacology, B-1200, Bruxelles. 2- INRA UMR 1331, École nationale vétérinaire de Toulouse, Institut national polytechnique de Toulouse EI-Purpan, Université Paul Sabatier, TOXALIM, F-31300, Toulouse.

BIOGRAPHIE

Geneviève Van Maele-Fabry est docteur en sciences, chercheuse qualifiée et professeur au LTAP (Louvain center for Toxicology and Applied Pharmacology) à l'Université catholique de Louvain (Belgique).

Après 14 ans de recherche en toxicologie du développement sur la validation de méthodes *in vitro*, elle s'est intéressée, depuis 22 ans, à l'évaluation des risques pour la santé résultant de l'exposition aux pesticides en réalisant des revues systématiques et méta-analyses sur le sujet.

RÉSUMÉ

Les pesticides sont souvent cités comme des facteurs de risque potentiels pour les cancers pédiatriques, les plus fréquents étant les leucémies (29%) et les tumeurs du système nerveux central (23%). Les études épidémiologiques examinant le lien entre ces cancers et l'exposition domestique aux pesticides sont nombreuses mais leurs résultats souvent discordants. Des données de synthèse, objectives et fiables, manquent ou nécessitent une réactualisation. Notre objectif était donc de réaliser des revues systématiques (RS) des études épidémiologiques disponibles sur le sujet, complétées par des méta-analyses (MA) combinant les données des études sélectionnées et permettant une quantification du risque. Plusieurs facteurs potentiellement à l'origine des divergences ont été analysés.

Matériels et méthodes

Les RS et les MA des données disponibles sur le lien « expositions domestiques aux pesticides et cancers pédiatriques (cancer du cerveau et leucémies) » ont été réalisées en suivant les lignes directrices du Programme de recherche sur l'intégration des services de maintien de l'autonomie (PRISMA). Les différentes étapes étant (i) l'identification des études par la consultation de la base de données Medline, (ii) la sélection des études répondant aux critères d'inclusion préalablement établis, (iii) la réalisation de résumés structurés pour chaque étude et l'extraction des données, (iv) l'analyse des données par l'utilisation de plusieurs techniques statistiques (test d'homogénéité [χ^2 et I^2], regroupement statistique par un modèle fixe ou aléatoire, présentation des résultats sous forme de forest plot, la recherche de biais de publication par funnel plot et test de Egger). Des analyses en sous-groupes ont été réalisées après stratification des études selon les paramètres d'intérêt, de même que des analyses de sensibilité. Le niveau de preuve a également été évalué.

Résultats

Une association statistiquement significative entre l'exposition domestique aux pesticides et les cancers du cerveau de l'enfant a été observée après combinaison de toutes les études (mRR : 1.26 ; 95% CI : 1.12-1.40) sans évidence d'inconsistance entre les études ni de biais de publication. Des augmentations de risque ont été constatées pour plusieurs sous-groupes et plus particulièrement pour des expositions résultant d'un usage en intérieur, impliquant des insecticides et pour les gliomes. Une significativité statistique existe pour toutes les fenêtres d'exposition, pour un usage à l'intérieur (principalement durant la période prénatale), pour toutes les stratifications impliquant des insecticides (sauf en usage extérieur), pour le traitement d'animaux de compagnie, pour le traitement contre les puces/tiques, pour les études américaines et européennes, de même que pour les études incluant des enfants de 0 à 10 ans et de 0 à 15 ans au moment du diagnostic.

Concernant les leucémies chez l'enfant, la revue systématique d'études récemment publiées a permis de réactualiser une MA sur la relation entre l'exposition domestique aux pesticides et cette pathologie. Une association statistiquement significative a été observée après combinaison de toutes les études (mRR : 1.59 ; 95% CI : 1.28-1.97) sans évidence de biais de publication mais avec un haut degré d'hétérogénéité. Des augmentations significatives de risque ont été observées pour les deux principaux types de leucémies, aiguë lymphoblastique (LAL) et aiguë myéloblastique (LAM), principalement pour une exposition durant la grossesse, à l'intérieur, à des insecticides, quel que soit l'âge au moment du diagnostic. Une significativité statistique est également atteinte pour les études de haute qualité, le traitement des animaux de compagnie, l'intervention d'exterminateurs professionnels de nuisibles, les répulsifs pour insectes, l'éradication des moustiques et pour les études américaines et internationales.

Conclusion

La rigueur imposée par le type de méthodologie de synthèse utilisée dans le projet (RS et MA) a pour but d'en assurer l'objectivité et la reproductibilité. Elle permet de disposer de données scientifiques fiables. L'application de cette méthodologie à l'étude du lien entre expositions domestiques aux pesticides et cancers pédiatriques a montré une augmentation statistiquement significative du risque de voir apparaître des tumeurs cérébrales de même que des leucémies chez les enfants exposés. Ces résultats supportent l'hypothèse que l'usage domestique de pesticides puisse être un facteur étiologique pour ces deux types de cancers pédiatriques. Ils complètent et confirment les données existantes sur le sujet. Ces données répondent à une attente sociétale et sont capitales pour guider les politiques de santé publique. Même si la causalité ne peut pas être établie sur base des données épidémiologiques disponibles, tant pour les tumeurs du cerveau que pour les leucémies pédiatriques, nos résultats confortent les recommandations de limiter l'usage domestique de pesticides et doivent servir de base à la communication et de support aux politiques de santé publique qui servent cet objectif.

*Projet sélectionné en 2014 dans le cadre du PNR EST, financé par Itmo Cancer au titre du Plan Cancer.
Pour en savoir plus : <https://www.anses.fr/fr/content/le-programme-national-de-recherche-environnement-santé-travail-pnrest>*

Cancers et expositions professionnelles : données du Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (RNV3P), 2001-2016

Pascal ANDUJAR¹, Isabelle BALDI², Lynda BENSEFA-COLAS³, Juliette BLOCH⁴, Vincent BONNETERRE⁵, Serge BRUNEL⁴, Barbara CHARBOTEL⁶, Claire CHAUVET⁴, Bénédicte CLIN⁷, Dominique DUPAS⁸, Quentin DURAND-MOREAU⁹, Murielle GAIN¹, Maria GONZALEZ¹⁰, Justine GRIGNOUX⁹, Fabrice HERIN¹¹, Gérard LASFARGUES⁴, Lynda LARABI⁴, Nadège LEPAGE¹², Catherine NISSE¹³, Nathalie NOURRY¹⁰, Jean-Claude PAIRON¹, Christophe PARIS¹⁴, Emilie PEPIN³, Michela URSI⁵, Catherine VERDUN-ESQUER², Isabelle VANRULLEN⁴, Natalie VONGMANY⁴

1- Centre de consultations de pathologies professionnelles, Créteil. 2- Centre de consultations de pathologies professionnelles, Bordeaux. 3- Centre de consultations de pathologies professionnelles, Paris centre. 4- Anses. 5- Centre de consultations de pathologies professionnelles, Grenoble. 6- Centre de consultations de pathologies professionnelles, Lyon. 7- Centre de consultations de pathologies professionnelles, Caen. 8- Centre de consultations de pathologies professionnelles, Nantes. 9- Centre de consultations de pathologies professionnelles, Brest. 10- Centre de consultations de pathologies professionnelles, Strasbourg. 11- Centre de consultations de pathologies professionnelles, Toulouse. 12- Centre de consultations de pathologies professionnelles, Lille. 13- CHU de Lille, Service de Pathologies Professionnelles et Environnement et Université de Lille, Département Universitaire de Médecine et Santé au Travail, Lille. 14 - Centre de consultations de pathologies professionnelles, Rennes 1

BIOGRAPHIE

Catherine NISSE est Maître de conférences-Praticien Hospitalier en médecine du travail, responsable du Centre de consultations de pathologies professionnelles et environnementales du CHU de Lille, membre du comité de pilotage du Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles, elle participe à l'étude des données de ce réseau (analyse descriptive, problèmes émergents...). Membre de l'EA 4483 de l'université de Lille, ses recherches portent sur l'évaluation de l'exposition aux substances chimiques.

RÉSUMÉ

Dans le cadre de l'action 12.4 du plan cancer 2014-2019 « Soutenir la surveillance épidémiologique et la recherche pour améliorer les connaissances sur les cancers professionnels », l'Agence nationale de sécurité sanitaire et de l'alimentaire, de l'environnement et du travail (ANSES), pilote du Réseau National de Vigilance et de Prévention des Pathologies Professionnelles (rnv3p), a coordonné une analyse des situations professionnelles associées à différents types de cancers au sein de la base de données du rnv3p qui rassemble les informations relatives aux problèmes de santé au travail reçus dans les 30 centres de consultations de pathologies professionnelles français.

Méthode

L'analyse a porté sur l'ensemble des cas de cancers, hors mésothéliome [CIM 10 : C00-C97 (tumeurs invasives) + D00-D09 (tumeurs *in situ*)] enregistrés dans la base entre 2001 et 2016, conclus comme une « pathologie professionnelle », c'est-à-dire pour lesquels au moins une exposition professionnelle a été estimée avoir un lien moyen ou fort (imputabilité) avec le cancer.

La description des expositions professionnelles principales a été effectuée pour les expositions les plus fréquentes par secteurs d'activités et par métiers codés respectivement selon la nomenclature des activités françaises (NAF) et la classification internationale type des professions (CITP). Une attention particulière a été portée sur certaines expositions potentiellement émergentes.

Résultats

Parmi les 27585, problèmes de santé au travail relatifs à un cancer recensés dans la base, onze types de cancers ont été retenus dans l'analyse, totalisant 13 951 cas ayant au moins une exposition professionnelle avec une imputabilité faible, moyenne ou forte : 11 019 cancers broncho-pulmonaires, 1 314 cancers de la vessie, 378 hémopathies lymphoïdes matures, 338 leucémies myéloïdes, 256 cancers des fosses nasales et du sinus, 169 cancers du rein, 147 cancers du larynx, 107 cancers de la peau hors mélanome, 99 cancers du système nerveux central, 68 cancers du sein et 56 cancers colo-rectaux. Parmi ceux-ci, 9 928 cas ont été conclus avec une imputabilité moyenne ou forte vis-à-vis d'une exposition professionnelle, cependant avec une grande disparité des pourcentages en fonction des sites de cancers. Ainsi, l'imputabilité moyenne ou forte à une exposition professionnelle était de l'ordre de 90 % pour les cancers nasosinusiens, de plus de 60 % pour les cancers cutanés, les cancers broncho pulmonaires, les leucémies, les LNH B, les cancers du larynx, de 40 % pour les cancers du rein et moindre pour les autres localisations. Le mode d'adressage à la consultation : systématique ou orientée par l'exposition est un facteur explicatif.

Les situations professionnelles à risque (expositions et secteurs professionnels) les plus fréquemment notifiées dans le rnv3p comme pouvant avoir un lien avec le cancer étudié sont globalement concordantes avec le classement des agents cancérigènes par le CIRC et la littérature scientifique récente.

On retrouve aussi des expositions ou des secteurs d'activités pour lesquels les données sont encore mitigées mais qui nécessitent une vigilance accrue (cancer du rein chez les soudeurs, HAP et cancer du rein, trichloroéthylène et cancer de la vessie etc.). Ces données apportent ainsi des éléments descriptifs sur les secteurs d'activité et facteurs de risque professionnels potentiels des types de cancers recensés pour lesquels peu de données sont encore disponibles ; elles soulignent l'intérêt d'études complémentaires et d'une veille attentive portant sur les associations « expositions-situation professionnelle-type de cancer » qui seront rapportées à l'avenir dans le rnv3p. Elles apportent enfin des informations sur un certain nombre de cancers pour lesquels il existe des données sur des facteurs de risque professionnels, mais pas encore de tableau de maladie professionnelle indemnisable (cancer du larynx, du rein, du côlon-rectum, du sein).

Conclusion

Ainsi, si le rnv3p ne constitue pas un système de surveillance sanitaire permettant d'avoir une image représentative des fréquences réelles des pathologies dans un secteur donné, il constitue une base complémentaire aux autres systèmes de surveillance épidémiologiques. Le rnv3p offre un large champ de données sur des pathologies suspectées d'être professionnelles (indépendamment des considérations médico-légales d'indemnisation) avec des dossiers étudiés, documentés et expertisés par des médecins de santé au travail. L'analyse des données du rnv3p permet d'identifier des expositions et des situations professionnelles pour lesquelles les actions de vigilance et de prévention sont encore nécessaires.

Pour savoir plus : <https://www.anses.fr/fr/content/réseau-national-de-vigilance-et-de-prévention-des-pathologies-professionnelles-rnv3p>

Session 2 – MECANISMES GENETIQUES OU BIOLOGIQUES

Génotoxicité de nanomatériaux de dioxyde de titane et d'aluminium : résultats et interrogations issus du projet ANR SolNanoTox

Valérie FESSARD¹

¹-ANSES, Laboratoire de Fougères, Unité de Toxicologie des contaminants, F-35300, Fougères.

BIOGRAPHIE

Valérie FESSARD est responsable de l'unité de Toxicologie des contaminants au laboratoire Anses de Fougères. Après une formation en écotoxicologie, elle s'est tournée vers la toxicologie pour la santé humaine. Depuis 1997 elle travaille sur la problématique des toxines marines et cyanotoxines et plus récemment des nanoparticules. En plus de la caractérisation du danger de ces composés et de mélanges de contaminants retrouvés dans l'alimentation, l'unité développe des outils cellulaires pour la détection de contaminants émergents et pour améliorer la prédiction des effets toxiques.

RÉSUMÉ

Le projet franco-allemand SolNanoTox (2014-2017) s'est intéressé à évaluer la toxicité orale de nanoparticules de dioxyde de titane (TiO₂) et d'aluminium. En particulier, les effets génotoxiques ont été investigués sur des cellules humaines intestinales (Caco-2) et hépatiques (HepaRG) représentatives respectivement de l'organe de contact et de l'organe d'accumulation des nanoparticules ingérées.

Matériels et méthodes

Plusieurs tests complémentaires ont été réalisés (tests des comètes et du micronoyau, phosphorylation de H2Ax) en prenant en compte si possible les interférences de ces composés.

Résultats

Les deux TiO₂ de structure cristalline rutile sélectionnés, l'un hydrophile et l'autre hydrophobe, n'ont montré aucune réponse génotoxique dans les tests des comètes et de gamma-H2Ax. En revanche, des interférences avec le test du micronoyau ne permettent pas de conclure. Deux nanoparticules d'aluminium, de caractéristique chimique différente (Al⁰ et Al₂O₃) mais de même taille, ont été utilisées et comparées à la forme ionique AlCl₃. Les effets génotoxiques ont été recherchés *in vitro* comme pour les TiO₂ mais aussi *in vivo* sur des rats traités pendant 2 ou 28 jours à 6, 12,5 et 25 mg/kg. Les résultats montrent de fortes interférences *in vitro* avec le test des comètes pour les nanoparticules d'Al⁰.

Seule une réponse positive a été obtenue avec les nanoparticules d'Al₂O₃ avec le test modifié des comètes (en présence d'enzyme Fpg) pour la détection des lésions oxydantes et avec les nanoparticules d'Al⁰ en gamma-H2Ax.

In vivo, aucun effet mutagène n'a été obtenu avec le test du micronoyau sur moelle osseuse et sur colon. En revanche un effet génotoxique est observé uniquement dans le test des comètes après 3 administrations pour les nanoparticules d'Al₂O₃ dans la moelle osseuse et après 28 jours de traitement pour les nanoparticules d'Al⁰ à la dose intermédiaire dans la rate. Avec l'AlCl₃ seul un effet avec Fpg a été détecté dans le sang après 3 gavages.

Conclusions

Ces résultats seront mis en perspective avec les données d'absorption et de distribution collectées lors de ce projet.

Pour en savoir plus : https://www.anses.fr/fr/rubrique_laboratoire

Etude des facteurs de risque génétiques et de leurs interactions avec l'environnement dans les cancers différenciés de la thyroïde

Thérèse TRUONG¹, Fabienne LESEUR², Pierre-Emmanuel SUGIER¹, Julie GUIBON¹, Anne BOLAND³, Jean-François DELEUZE³, Ausrele KESMINIENNE⁴, Marie-Christine BOUTRON-RUAULT⁵, Pascal GUENEL¹, Florent de VATHAIRE⁶.

1- INSERM U1018, Université Paris Saclay, Université Paris-Sud, l'Université Versailles-Saint Quentin, Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, équipe Cancer et Environnement, F-94800, Villejuif. 2- INSERM U900, Mines Paris Tech, Institut Curie, équipe Epidémiologie génétique des Cancers, F-75005, Paris. 3- CEA, Institut de Génomique, Centre National de Recherche en Génomique Humaine, F91900, Evry. 4- Centre international de recherche sur le cancer, Section Environnement et Rayonnements, F-69372, Lyon Cedex 08. 5- INSERM U1018, Université Paris-Sud, Université Versailles Saint Quentin, Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, équipe Génération et Santé, F-94800, Villejuif. 6- INSERM U1018, Université Paris-Sud, Université Versailles Saint Quentin, Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, équipe Cancer et Radiations, F-94800, Villejuif.

BIOGRAPHIE

Thérèse Truong est chargée de recherche à l'unité U1018-CESP de l'Inserm, dans l'équipe d'Epidémiologie des cancers, gènes et environnement à Villejuif. De formation initiale en biostatistiques (ISUP et DEA de biomathématiques Paris 7), elle est docteur en santé publique-épidémiologie (Paris Sud). Elle a travaillé pendant 2 ans au CIRC dans l'équipe d'épidémiologie génétique. Ses travaux actuels portent sur l'étude des facteurs de risque génétiques et des interactions gène-environnement dans les cancers hormono-dépendants.

RÉSUMÉ

L'incidence des cancers différenciés de la thyroïde (CDT) est caractérisée par de fortes variations ethniques et géographiques dans le monde.

Des taux d'incidence élevés ont été observés dans les îles du Pacifique telles que la Polynésie Française et la Nouvelle Calédonie, plus particulièrement dans la population mélanésienne. Le seul facteur de risque bien établi du CDT est l'exposition aux radiations ionisantes durant l'enfance.

Plusieurs études épidémiologiques indiquent que le surpoids ainsi que les facteurs hormonaux et reproductifs chez la femme pourraient être associés aux CDT. Le CDT est l'un des cancers dont la composante héréditaire est la plus importante, mais les facteurs de susceptibilité génétiques sont paradoxalement très mal connus. Par ailleurs, les interactions gène-environnement ont été peu étudiées, et aucune n'a été mise en évidence de manière convaincante jusqu'à présent.

Matériels et méthodes

L'objectif général de ce projet est d'améliorer les connaissances sur l'étiologie des cancers de la thyroïde en explorant le rôle des facteurs génétiques en combinaison avec des facteurs environnementaux.

Nous proposons d'étudier les facteurs de risque génétiques du cancer de la thyroïde en nous appuyant sur les données de 7 études cas-témoins incluant un grand nombre de cas d'origine européenne, ainsi que des populations à haut risque tels que les Mélanésiens, Polynésiens ou les populations exposées aux radiations ionisantes durant leur enfance lors de l'accident de Tchernobyl.

Au total 4,500 sujets (2048 cas/2452 témoins) ont été génotypés avec la puce OncoArray incluant plus de 500 000. Les données épidémiologiques sur les facteurs anthropométriques, les facteurs hormonaux et reproductifs, la consommation de tabac et alcool, les antécédents de pathologies thyroïdiennes et les expositions aux radiations (radiothérapies, examens radiologiques,...) ont également été standardisées entre les études pour ces sujets.

Résultats

Les résultats préliminaires de l'analyse pangénomique sur les sujets d'origine caucasienne (1560 cas/1973 témoins) et océanienne (301 cas/348 témoins) mettent en évidence 4 loci de susceptibilité dans les chromosomes 2, 8, 9 et 14 qui ont été précédemment rapportés dans la littérature. Des analyses de cartographie fine ont permis de prioriser des variants potentiellement causaux dans ces régions. L'analyse pangénomique a également mis en évidence un nouveau signal sur le chromosome 1 dans des sous-groupes particuliers de population. Des analyses d'interaction gène-environnement sont actuellement en cours.

Conclusion

Du fait de la composante héréditaire importante mise en évidence dans les cancers de la thyroïde, améliorer la connaissance des facteurs de susceptibilité génétique dans ces cancers constitue l'un des enjeux actuels de la recherche. L'étude des facteurs de risque génétique et de leur interaction avec l'environnement dans le cancer de la thyroïde permettra de mieux comprendre les mécanismes de carcinogénèse impliqués dans ce cancer et d'améliorer les stratégies de prévention et de dépistage.

*Projet sélectionné dans le cadre des appels à projet de recherche de l'INCa au titre du Plan Cancer
Pour en savoir plus : <http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets>*

Exposition *in vitro* de lymphocytes T humains aux hydrocarbures aromatiques polycycliques seuls et en mélange : étude de leurs effets génotoxiques et immunotoxiques

Lydie SPARFEL¹, Elisa BOUTET-ROBINET², Marie LIAMIN¹, Emilien JAMIN², Morgane FERNIER¹, Laure KHOURY², Benjamin KOPP², Julien VIGNARD², Marc AUDEBERT², Hélène LE MENTEC¹, Bertrand EVRARD¹, Frédéric CHALMEL¹, Eric LE FERREC¹

1- Université de Rennes UMR-S 1085, INSERM, EHESP, Institut de recherche en santé, environnement et travail, équipe Stress, membrane, signalisation, F-3500, Rennes. 2-INRA UMR 1331, Université Paul Sabatier, Institut national polytechnique de Toulouse, École nationale vétérinaire de Toulouse, Institut national polytechnique de Toulouse El-Purpan, TOXALIM, F- 31300, Toulouse.

BIOGRAPHIE

Lydie Sparfel est Pharmacien, Professeur de Toxicologie et membre de l'Institut de Recherche en Santé, Environnement et Travail (IRSET) INSERM 1085 à l'Université de Rennes 1. Ses recherches visent à étudier les mécanismes d'action immunotoxique des contaminants environnementaux, et à identifier des signatures d'exposition/effet à ceux-ci, dans les cellules humaines. Elle est également membre du Comité Scientifique du Programme National de Recherche Environnement-santé-Travail auprès de l'ANSES.

RÉSUMÉ

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAPs), tels que le benzo[a]pyrène (B[a]P), sont des contaminants environnementaux ubiquistes générés lors de la combustion de matière organique. Une exposition à ces composés a été associée au développement d'effets cancérogènes et immunotoxiques, principalement liés à l'activation du récepteur aux hydrocarbures aromatiques (RAh). Parmi les cellules du système immunitaire, les lymphocytes T apparaissent comme des cibles privilégiées de la toxicité de ces polluants : du fait qu'ils expriment le RAh et les cytochromes P450 (CYPs) nécessaires à la bioactivation des HAPs ; de par leur répartition dans l'organisme et leurs fonctions clés dans la défense de l'hôte ; et car ils contribuent à l'exacerbation de pathologies liées à l'exposition aux HAPs.

Nous avons précédemment montré qu'une activation physiologique des lymphocytes T humains en culture primaire, augmentait les niveaux d'expression et la fonction du RAh (Prigent *et al.*, 2014), suggérant la capacité accrue de ce modèle à répondre à une exposition aux HAPs. Chez l'Homme, les effets de l'exposition aux HAPs et leurs conséquences lymphocytaires sont relativement peu documentés. Seules deux études suggèrent un lien entre exposition aux HAPs (Morton *et al.*, 2014 ; DellaValle *et al.*, 2016), et survenue de lymphomes à cellules T. Cependant, les mécanismes à l'origine de ces effets ne sont pas identifiés. Dans ce contexte, nos objectifs ont été : (1) de caractériser les effets génotoxiques du chef de file des HAPs, le B[a]P, (2) d'étudier la modulation de ces effets en présence d'un autre HAP et, (3) d'analyser la réponse génique à cet HAP, grâce à une approche transcriptomique pangénomique sans a priori.

Matériels et méthodes

Le modèle de lymphocytes T humains activés en culture primaire développé dans notre laboratoire a été utilisé.

Résultats

Nos résultats montrent l'efficacité métabolique des lymphocytes T humains en culture primaire, activés de façon physiologiquement pertinente, en présence de B[a]P ; ils décrivent également leur capacité à former des dommages à l'ADN et la prise en charge de ceux-ci par les systèmes de réparation associée à une survie lymphocytaire mais avec introduction de mutations. Ces travaux décrivent pour la première fois le caractère mutagène du B[a]P dans des lymphocytes T humains en culture primaire renforçant le lien récemment décrit entre exposition aux HAPs et survenue de lymphomes (Liamin *et al.*, 2017). Nous avons ensuite analysé l'effet d'une co-exposition avec un autre HAP sur les effets génotoxiques du B[a]P. Nous avons observé une diminution de la formation d'adduits à l'ADN dérivés du B[a]P en présence de certains HAPs, le dibenz[a,h]anthracène, le benzo[b]fluoranthène et le chrysène, dans les lymphocytes T humains sans que le taux de dommages à l'ADN mis en évidence par le test des comètes ne soit altéré. Nous avons pu attribuer la seule modulation de ces adduits à l'ADN en présence des trois autres HAPs à leur capacité à inhiber l'activité des CYPs induite par le B[a]P. Ces données illustrent la complexité d'analyse des effets des mélanges et de réconciliation des données obtenus avec ceux-ci. Enfin, nous avons caractérisé le transcriptome de nos lymphocytes T humains exposés au B[a]P par une approche à haut débit de puces à ADN. Cette approche nous a permis d'extraire des gènes signatures et d'identifier des voies et des fonctions biologiques spécifiquement régulées en réponse au B[a]P. Une perturbation de la signalisation à l'interféron, ainsi qu'une altération de la capacité migratoire des lymphocytes, ont été mises en évidence. L'impact du B[a]P sur cette dernière fonction est en cours d'étude et fait l'objet d'une publication en cours de rédaction (Liamin *et al.*, 2018, en rédaction).

Conclusion

L'analyse conjointe des cibles géniques et des dommages à l'ADN nous a permis de bien caractériser les effets génotoxiques et immunotoxiques du B[a]P dans notre modèle lymphocytaire humain. Nos résultats ont aussi révélé que les cultures primaires de lymphocytes T humains représentent un modèle adéquat pour prédire les problèmes de santé humaine liés à l'exposition aux contaminants environnementaux tels que les HAPs et pour identifier des biomarqueurs d'effets précoces de ces polluants. La caractérisation des dangers potentiels associés à l'exposition aux contaminants environnementaux grâce à l'analyse des mécanismes cellulaires et moléculaires de toxicité, apparaît comme une étape essentielle pour évaluer leurs risques sanitaires. Pour cela, il est nécessaire de disposer de modèles cellulaires pertinents permettant d'analyser ces effets, et à ce niveau des cellules humaines primaires tels que les lymphocytes T, facilement accessibles, ont toute leur place. Ce type d'études de toxicologie pourrait être associé à la mesure de l'exposition et apparaître alors primordial pour prévoir des mesures de gestion appropriées en santé environnementale.

Projet sélectionné en 2014 dans le cadre du PNR EST, financé par Itmo Cancer au titre du Plan Cancer.

Pour en savoir plus : <https://www.anses.fr/fr/content/le-programme-national-de-recherche-environnement-santé-travail-pnrest>

Cancer de l’ovaire et exposition à l’amiante : approches épidémiologique et mécanistique

Barbara CHARBOTEL¹, Magali OLIVIER², Jiri ZAVADIL², Béatrice FERVERS³

1- Université Claude Bernard UMR 9405, Institut français des sciences et technologies des transports de l’aménagement et des réseaux, Unité Mixte de Recherche Épidémiologique et de Surveillance Transport Travail Environnement, F-69500, Bron. 2- Centre International de Recherche sur le Cancer, Section Mécanismes de cancérogénèses, F-69372 Lyon cedex 08. 3- CNRS UMR 5286, INSERM U1052, Université Claude Bernard, Centre Léon Bérard, F-69008, Lyon.

BIOGRAPHIE

Barbara Charbotel Médecin spécialiste en santé au travail et docteur en épidémiologie des risques professionnels est PU-PH. Actuellement, elle exerce les fonctions de Chef de service adjoint de médecine de santé au travail au centre de consultation des pathologies professionnelles des Hospices Civils de Lyon et de directrice de l’UMRESTTE à l’université Claude Bernard, Lyon.

RÉSUMÉ

Les facteurs de risque environnementaux et professionnels des cancers de l’ovaire restent peu connus. Le Centre international de recherche sur le cancer a classé en 2009 les fibres d’amiante comme cancérogène certain pour l’ovaire. En effet, plusieurs études épidémiologiques ont identifié l’association entre cette exposition et le cancer de l’ovaire.

Les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement des cancers ovariens associés à l’exposition à l’amiante sont actuellement inconnus mais les mécanismes suspectés incluent (1) la génération de radicaux libres génotoxiques ; (2) l’interaction physique des fibres d’amiante avec l’appareil mitotique ; (3) des effets indirects induisant une inflammation persistante produisant des dommages tissulaires et (épi)génétiques.

Suite d’un premier projet du même nom, l’étude EVAMOVAIRE 2 comprend une composante épidémiologique et une composante mécanistique permettant:

- D’affiner les connaissances sur l’association entre l’exposition à l’amiante et un sous-type histologique de cancer ovarien.
- D’étudier si l’exposition à l’amiante induit des signatures mutationnelles spécifiques au niveau du génome.

Matériels et méthodes

Ce projet portera sur 270 patientes atteintes d’une tumeur épithéliale de l’ovaire dont 132 issues du projet Evamovaire et 138 nouvelles patientes, recrutées dans les mêmes centres que pour l’étude EVAMOVAIRE de manière prospective. Un interrogatoire professionnel recueille le cursus professionnel et des éléments d’exposition permettant une évaluation par un hygiéniste industriel.

Des tumeurs de patientes exposées et non exposées sont séquencées à haut débit par séquençage nouvelle génération (NGS) pour identifier les mutations spécifiques des tumeurs de patientes exposées. De plus, pour caractériser les signatures mutationnelles induites par les fibres d’amiante dans un système contrôlé, un test expérimental de mutagenèse *in vitro* est employé.

Résultats

Partie épidémiologique du projet

Le recrutement des patientes a débuté en octobre 2016, après obtention des autorisations éthiques et légales (CPP, CNIL et comité d'éthique). A ce jour 142 patientes ont accepté de participer et les entretiens professionnels ont été faits pour 133 d'entre elles.

L'évaluation des expositions a été faite fin 2017 pour une première série de 50 patientes ayant déjà effectué leur entretien professionnel. Ce travail a débuté par un retour aux données des patientes incluses dans le premier volet de l'étude (EVAMOVAIRE) afin de s'assurer de la cohérence de l'évaluation sur l'ensemble de la population. Dans cette série de 50 patientes ; 8 (12,5%) ont été exposées directement aux fibres d'amiante et 19 (34%) de manière indirecte. L'évaluation se poursuit pour les autres patientes.

Analyse mécanistique

Pour valider la procédure expérimentale d'analyse des échantillons de tumeurs, trois paires de tumeurs et leur tissu normal apparié ont été séquencés au niveau de l'exome. L'analyse des mutations somatiques a révélé la présence de signatures mutationnelles attendues dans les tumeurs de l'ovaire (signature 1 liée à l'âge et signature 3 due à un défaut de la réparation des cassures double brin par recombinaison homologue). Les échantillons récoltés et les échantillons de tissus inclus en paraffine, sont donc utilisables pour le séquençage haut-débit. Une fois les patientes non exposées et celles les plus exposées identifiées, leurs échantillons seront séquencés et analysés pour caractériser leurs signatures mutationnelles.

Pour la partie expérimentale de mutagenèse *in vitro*, deux types de cellules (Hupki MEFs et COV504) ont été exposés de façon chronique ou aiguë à plusieurs doses de fibres d'amiante de type chrysotile. Les Hupki MEFs sont des fibroblastes embryonnaires isolés du modèle murin Hupki qui ont la propriété de s'immortaliser de façon clonale après avoir échappé à une phase de sénescence. Les COV504 sont des cellules humaines isolées d'un carcinome épithélial-séreux ovarien. Des clones immortels ont été obtenus à partir de cellules MEFs exposées et non-exposées et des populations clonales ont été préparées à partir des COV504 exposées et non-exposées. Ces clones sont en cours de séquençage pour identifier les signatures mutationnelles induites par les fibres d'amiante.

Conclusion

Cette étude permettra d'améliorer les connaissances sur l'association éventuelle entre l'exposition à l'amiante et un sous-type histologique de cancer ovarien, et fournira des bases moléculaires pour la compréhension des mécanismes possibles à l'origine de cette association. En particulier, cette étude permettra de déterminer s'il existe une signature mutationnelle spécifique de l'amiante au niveau du génome. De nouvelles connaissances pourraient avoir un impact sur la recherche de l'origine professionnelle des cancers de l'ovaire en complément des interrogatoires professionnels des patientes et sur la compréhension des mécanismes biologiques.

Projet sélectionné en 2015 dans le cadre du PNR EST grâce aux budgets délégués par le Ministère de la transition écologique et solidaire

Pour en savoir plus : <https://www.anses.fr/fr/content/le-programme-national-de-recherche-environnement-santé-travail-pnrest>

Bioactivation des contaminants de l'environnement au cours de la fibrose hépatique-Lien force mécanique et génotoxicité

Sophie ROSE¹, Frédéric EZAN¹, Georges BAFFET¹, Sophie LANGOUËT¹, Sylvie HUET², Ludovic LEHEGARAT², Victorien DELANNEE³, Nathalie THERET³, Anne SIEGEL³, Medjda BELLAMRI⁴, Robert TURESKY⁴

1- INSERM U1085, Université de Rennes 1, Ecole des Hauts Etudes en Santé Publique, Institut de recherche Santé Environnement et Travail, équipe Dynamique du microenvironnement et cancer, F-35042, Rennes cedex.
2- Anses, Laboratoire de Fougères, Unité de Toxicologie des contaminants, F-35300, Fougères. 3- CNRS UMR 6074, Ecole normal supérieure de Rennes, Institut national de recherche en informatique et en automatique, Institut National des Sciences Appliquées de Rennes, Institut Mines-Télécom, Université de Bretagne Sud, Université de Rennes 1, Institut de recherche en informatique et systèmes aléatoires, 35042 Rennes, cedex.
4- University of Minnesota, Minneapolis, MN 55455, USA.

BIOGRAPHIE

Sophie Langouët est directrice de recherche à l'Inserm. Elle co-dirige l'équipe DYMEC « Dynamisme du microenvironnement et Cancer : Structure, Signalisation et Contaminants » de l'IRSET à Rennes (UMR Inserm 1085). Spécialiste de toxicologie cellulaire et moléculaire dans le secteur de la santé et de l'environnement au niveau du foie, ses travaux portent sur le métabolisme des carcinogènes chimiques, la formation des adduits à l'ADN et la réparation de l'ADN notamment au cours de la fibrose hépatique.

RÉSUMÉ

Certaines maladies chroniques du foie se traduisant par le développement d'une fibrose sont associées à un dysfonctionnement sévère des fonctions hépatiques. Elles sont susceptibles d'entraîner une sensibilité accrue des patients vis-à-vis des contaminants environnementaux. Comment évaluer cette susceptibilité individuelle au cours de maladies chroniques, qui se prolongent dans le temps ?

L'objectif du projet est de caractériser et modéliser la capacité du foie humain à bioactiver (transformer en espèces plus toxiques) les contaminants environnementaux dans ces situations pathologiques. Pour ce faire, des approches cellulaires *in vitro* en 3 dimensions (3D) se rapprochant au plus près des capacités fonctionnelles *in vivo* ainsi que des approches *in silico* de prédiction mathématique ont été développées.

Matériels et méthodes

Nous avons développé un modèle de culture d'hépatocytes humains primaires et transformés en 3D dans des gels de collagène permettant de mimer les différentes forces de tension accrues lors du développement de la fibrose hépatique.

Résultats

Nos résultats montrent que les hépatocytes humains cultivés dans des gels de collagène ont des capacités de prolifération accrues et sont nettement plus différenciés que dans les cultures en 2D. De plus, leur capacité à métaboliser les contaminants de l'environnement est augmentée avec en particulier des activités fonctionnelles de plusieurs cytochromes P450 (CYP) plus élevées dans les gels les plus rigides.

Dans le modèle *in vitro* d'hépatocytes humains en culture 3D, la capacité des Amines Hétérocycliques Aromatiques (AHA), contaminants issus de la cuisson de viande et poisson, de la fumée de cigarette

et des gaz d'échappement, à altérer l'ADN est augmentée et ceci en relation avec les forces de tension appliquées sur les gels de collagène. Les hépatocytes humains sont très sensibles aux dommages à l'ADN quand ils sont cultivés en 3D ; la génotoxicité estimées par le test des comètes et par marquage de la phosphorylation de l'histone H2AX augmente en fonction des forces de tension.

L'analyse exhaustive des métabolites et des adduits à l'ADN a permis d'expliquer la formation élevée d'adduits à l'ADN dérivés d'AαC, une AHA particulièrement préoccupante. Ainsi une nouvelle voie de bioactivation catalysée par les UDP-glucuronotransférases est à l'origine du nombre élevé d'adduits à l'ADN retrouvé pour ce contaminant de l'environnement et de l'alimentation.

La modélisation par des approches mathématiques de la bioactivation des AHA a été caractérisée pour une amine majeure : MeIQx. Nous avons étudié l'équilibre entre les voies de bioactivation conduisant à la formation d'adduits à l'ADN à travers la formation de composés potentiellement génotoxiques et celles de détoxification du MeIQx. Nous montrons qu'à faible concentration de MeIQx, l'enzyme CYP1A2 catalyse la transformation du MeIQx en une substance non toxique alors qu'à forte concentration, la même enzyme catalyse le même substrat MeIQx en composés toxiques. Nos travaux ont permis 1) de définir un modèle mathématique qui s'ajuste sur nos données biologiques, 2) de montrer que la distribution des enzymes dans le métabolisme de MeIQx est un processus dynamique dépendant de la concentration toxique du contaminant, 3) d'établir un modèle prédictif qui pourra permettre d'évaluer la formation des métabolites ainsi que la rapport bioactivation/détoxification à différentes concentrations de MeIQx et de temps de traitement.

De plus, à l'aide d'une approche intégrative, nous avons prédit la biotransformation de l'ensemble des 30 AHA et leur capacité à altérer l'ADN. Nos travaux ont permis d'établir des cartes prédictives pour chacune des AHA, identifiant les métabolites intermédiaires et leur réactivité vis-à-vis de l'ADN utilisable facilement via une interface web.

Conclusion

Le projet Mécagénotox a apporté des avancées majeures et reconnues sur les points suivants :

- Etablissement un lien entre force de tension et différenciation hépatocytaire, capacité à métaboliser les contaminants de l'environnement et génotoxicité grâce au développement d'un modèle de culture innovant d'hépatocytes humains primaires et transformés en 3D.
- Identification de nouveaux marqueurs d'exposition (métabolites et adduits à l'ADN) indispensable pour les études épidémiologiques futures et la gestion du risque.
- Mise en place d'un modèle prédictif de la bioactivation des contaminants de l'environnement *in silico* permettant de prédire leur devenir chez l'homme et leur potentiel génotoxique
- Le développement de marqueurs de sensibilité dans des populations de patients soumis à des atteintes hépatiques chroniques reste un enjeu et des travaux dans ce sens seront poursuivis.

Projet sélectionné en 2013 dans le cadre du PNR EST, financé par Itmo Cancer au titre du Plan Cancer

Pour en savoir plus : <https://www.anses.fr/fr/content/le-programme-national-de-recherche-environnement-santé-travail-pnrest>

Consommation de fer héminique et risque de cancérogénèse colorectale : étude d'interaction avec des polyphénols potentiellement protecteurs dans la cohorte E3N, et validation expérimentale *in vivo*

Marie-Christine BOUTRON-RUAULT¹, Fabrice PIERRE², Nadia BASTIDE³

1- INSERM U1018, Université Paris-Sud, l'Université Versailles Saint Quentin, Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations, équipe Génération et Santé, F-94800, Villejuif. 2- INRA, UMR 1331, École nationale vétérinaire de Toulouse, Institut national polytechnique de Toulouse El-Purpan, Université Paul Sabatier, TOXALIM, F- 31300, Toulouse. 3- Information-Animation-Formation, 109-111 avenue Aristide Briand, F-92120, Montrouge.

BIOGRAPHIE

Marie-Christine Boutron-Ruault, MD, PhD, HDR, est Directrice de Recherche Inserm, co-responsable de l'équipe Générations et Santé, Inserm U1018, Directrice adjointe du Centre d'Études et de Santé des Populations, Inserm U1018, Vice-présidente de la CSS6 Inserm, vice-présidente du CES de Nutrition Humaine à l'Anses et praticien interniste à l'Institut Mutualiste Montsouris.

RÉSUMÉ

Chez les femmes françaises, le cancer colorectal est la deuxième cause de mortalité par cancer après le cancer du sein. Les plus gros consommateurs de viande de boucherie (« viande rouge », classée cancérogène probable par l'OMS) et de charcuteries (cancérogène certain) ont un risque de cancer colorectal augmenté de 20 à 30% par rapport aux faibles consommateurs. Des études expérimentales ont identifié le fer héminique comme principal responsable de la promotion de la cancérogenèse colique induite par les viandes, tandis que des études expérimentales suggèrent une réduction de cet effet par certains antioxydants comme les polyphénols. Notre projet a intégré une étude des associations fer-antioxydants et tumeurs colorectales chez la femme et une approche expérimentale chez l'animal.

Matériels et méthodes

L'étude épidémiologique a reposé sur la cohorte E3N d'environ 100 000 femmes nées entre 1925 et 1950 et suivies depuis 1990. Les cas d'adénomes et de cancers colorectaux ont été validés par les comptes-rendus histologiques. Un questionnaire alimentaire détaillé a fourni la consommation journalière moyenne d'aliments et de nutriments, en particulier de viande, de fer héminique, ainsi que l'apport en antioxydants (capacité antioxydante totale de l'alimentation). Les analyses ont été réalisées avec des modèles de Cox.

L'étude expérimentale a été menée chez le rat F344 prétraité à l'azoxyméthane pour induire la carcinogenèse colorectale avant exposition aux régimes expérimentaux. L'effet protecteur des polyphénols contre la promotion de la carcinogenèse colorectale par la consommation de charcuterie riche en fer héminique a été évaluée par le dénombrement des lésions préneoplasiques de type Mucin Depleted Foci (MDF) et le suivi des biomarqueurs de peroxydation et nitrosylation fécale.

Résultats

Dans l'étude épidémiologique, nous avons mis en évidence une association positive entre la consommation de fer héminique et le risque d'adénomes colorectaux, et une diminution de ce risque chez celles ayant une consommation totale élevée d'antioxydants dans l'alimentation (FRAP).

Après ajustement pour les facteurs de confusion, les consommations de fer total, non-nitrosylé et nitrosylé étaient associées au risque d'adénome globalement et à ceux du côlon mais non à ceux du rectum. La consommation élevée de fer héminique non-nitrosylé était associée à un risque accru d'adénomes avancés (à haut risque de transformation maligne) du côlon distal, et celle de fer héminique nitrosylé à un risque accru d'adénomes avancés du côlon proximal. Il existait une relation dose-effet entre le ratio fer héminique – capacité antioxydante totale et le risque d'adénomes colorectaux. L'association positive entre apport en fer héminique et risque d'adénome du côlon proximal (mais non du côlon distal) n'était observée que chez les femmes avec un apport faible en antioxydants alimentaires (<12,7 mmol/jour). En ce qui concerne les adénomes du rectum, si globalement la consommation de fer héminique n'était pas associée au risque, des risques relatifs plus élevés étaient associés à la consommation de fer héminique total et non-nitrosylé en cas d'apport faible en antioxydants.

Le modèle murin de cancérogenèse colorectale induite a permis de conforter et comprendre les résultats épidémiologiques. Des travaux antérieurs avaient montré que le fer héminique catalysait une réaction de peroxydation lipidique et nitrosylation au niveau du côlon, avec formation d'aldéhydes dans l'eau fécale de rat nourris avec de la viande de bœuf. Les travaux ont montré que l'administration conjointe de viande de charcuterie et de certains polyphénols (extrait de vin rouge, extrait de grenade) tout comme l' α -tocopherol réduisaient l'effet promoteur de la cancérogenèse induit par la charcuterie.

Conclusion

Ces travaux suggèrent un risque accru d'adénomes à haut risque, et donc de cancer colorectal, chez les fortes consommatrices de fer héminique, plutôt adénomes proximaux en ce qui concerne le fer nitrosylé (issu des charcuteries) et plutôt adénomes du côlon distale pour le fer non nitrosylé (issu des viandes de boucherie fraîches). Ce risque est accru chez les femmes ayant un apport faible en antioxydants par l'alimentation, et un ratio fer héminique sur antioxydants élevé. Ces données sont corroborées par les travaux expérimentaux montrant la réduction de l'effet cancérogène du fer héminique lorsqu'il est administré avec certains polyphénols. Ces données aident à mieux comprendre les mécanismes de cancérogenèse et commencent à déboucher sur la préparation de viande ou charcuteries avec des antioxydants pour réduire l'impact négatif chez le consommateur. Ces travaux ont donc à la fois un impact important en santé publique mais également en ce qui concerne l'industrie agro-alimentaire.

Projet sélectionné dans le cadre des appels à projet de recherche de l'INCa au titre du Plan Cancer

Pour en savoir plus : <http://www.e-cancer.fr/Institut-national-du-cancer/Appels-a-projets>

NOTES

NOTES


FINANCEURS ET CO-FINANCEURS

Les appels à projets du PNREST

Le programme national de recherche environnement santé travail (PNREST) est financé par l'Anses sur des budgets délégués par le Ministère de l'environnement de l'énergie et de la mer et le Ministère du travail, de l'emploi, de la formation professionnelle et du dialogue social. Un financement issu d'une taxe sur les émetteurs radiofréquences vient s'y ajouter pour financer des projets sur les effets sur la santé des radiofréquences. Le programme associe plusieurs co-financeurs : l'Ademe, l'ITMO Cancer de l'alliance AVIESAN dans le cadre du Plan Cancer et le Ministère chargé de l'agriculture au titre du plan Ecophyto (crédits affectés à l'Onema).

Les appels à projets de l'INCa

Les appels à projets de l'INCa sont financés par le Ministère de la Santé, le Ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation. D'autres organisations y contribuent également : la Fondation ARC pour la recherche sur le cancer, Ligue nationale contre le cancer, agences sanitaires...

 Liberté • Égalité • Fraternité RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
MINISTÈRE DE LA TRANSITION ÉCOLOGIQUE ET SOLIDAIRE
MINISTÈRE DES SOLIDARITÉS ET DE LA SANTÉ
MINISTÈRE DU TRAVAIL
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR, DE LA RECHERCHE ET DE L'INNOVATION



COMITE SCIENTIFIQUE DU PNREST

Muriel ALTABEF (ITMO cancer d'Aviesan), Paulina CERVANTÈS (Anses), Christine CHOMIENNE (INCa et ITMO cancer d'Aviesan) Armelle DEGEORGES (Anses), Jérôme FOUCAUD (INCa), Gérard LASFARGUES (Anses).

COMITE ORGANISATION ANSES

Fabrice COUTUREAU-VICAIRE, Nathalie THIERIET



Restitution du programme national de recherche environnement santé travail et du plan Cancer