



HAL
open science

Cancer et environnement, comprendre où en est la recherche

Nathalie Ruaux

► **To cite this version:**

Nathalie Ruaux. Cancer et environnement, comprendre où en est la recherche. Cancer et environnement, 2018. anses-01921172

HAL Id: anses-01921172

<https://anses.hal.science/anses-01921172v1>

Submitted on 13 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

LES
CAHIERS
DE LA
RECHERCHE

Santé, Environnement, Travail

Cancer et environnement
Comprendre où en est la recherche

OCTOBRE 2018

Édition scientifique

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail



Connaître, évaluer, protéger

Editorial

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 (le nombre de nouveaux cas) « *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 propres à un individu et des agents cancérigènes (physiques, chimiques, biologiques...) si bien qu'aujourd'hui, selon l'OMS, 30 % des cancers seraient liés à des facteurs de risques évitables¹. En France, 40% des cancers peuvent être prévenus, selon l'INCa, car ils sont attribuables au mode de vie et à l'environnement².

Face à la multiplication des alertes concernant les risques environnementaux de cancer, liés à l'évolution de notre mode de vie, au changement climatique et à la modification des expositions auxquelles nous sommes soumis, près de 400 chercheurs, professionnels de santé, représentants d'institutions et d'associations s'étaient réunis en décembre 2011, lors d'un colloque international organisé par l'Anses, l'INCa et l'Immo 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. En effet, 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 avérés³. Établir de tels liens est nécessaire pour définir des mesures de prévention efficaces.

Or, la mise en évidence des risques potentiels et de liens entre un ou des agents et la survenue d'un cancer soulève des **difficultés méthodologiques** (ex. expositions chroniques à de faibles doses, périodes de latence parfois très longues entre l'exposition et l'apparition de la maladie). Cela suppose de réaliser non seulement des études épidémiologiques de cohorte impliquant de larges effectifs et une évaluation précise et fiable des expositions, mais aussi d'améliorer la recherche sur les biomarqueurs et les mécanismes d'action pour améliorer l'évaluation des expositions. Deux études cas-témoin, présentées dans ce numéro des *Cahiers de la Recherche*, illustrent la difficulté d'évaluer les expositions et de comprendre par exemple, les liens entre la multiplicité d'agents présents dans l'environnement et le risque de cancer infantile ou la pluralité d'expositions concomitantes dans le milieu professionnel et le risque de cancer chez les travailleurs. De plus, estimer les expositions combinées à plusieurs produits chimiques et les risques associés constitue un défi scientifique. Il est nécessaire de développer

Plus que jamais, l'Anses, l'INCa et l'alliance Aviesan souhaitent poursuivre leurs efforts conjoints et la dynamique engagée pour mieux approfondir les actions de la recherche et renforcer la lutte contre le cancer.

¹ OMS : <http://www.who.int/cancer/prevention/fr/>

² INCa : <http://www.e-cancer.fr/Presse/Dossiers-et-communiqués-de-presse/40-des-cancers-pourraient-etre-evites-le-point-sur-l-alcool-et-l-alimentation>

³ Classification du CIRC : mise à jour 30 juillet 2018 (<https://monographs.iarc.fr/fr/agents-classes-par-les-monographies-du-circ-2/>)

la recherche sur les **mécanismes d'action**, de disposer de **biomarqueurs d'exposition ou d'effets précoces** et l'importance de **prendre en compte des vulnérabilités** comme des périodes critiques d'expositions (ex. période prénatale). Face à la complémentarité des besoins pour évaluer les risques, trois projets de recherche valorisés ici proposent l'identification de nouveaux biomarqueurs précoces d'un excès de risque de cancer suite à une exposition à des polluants environnementaux (dont les hydrocarbures aromatiques polycycliques). Concernant les tumeurs du cerveau, un projet prend en compte des périodes dites de « *vulnérabilité* » à travers l'évaluation de l'exposition maternelle (suite à l'expertise collective Inserm, *Pesticides et santé*, 2013). Un autre fournit une solution pour estimer les prévalences d'exposition durant la vie entière : une méthode innovante qui s'appuie sur différentes bases de données et le programme Matgéné (Santé publique France). Enfin, dans le cadre d'études d'impact et d'exposition actuelle, une étude de science participative en santé-environnement comme celle menée auprès des habitants de Fos-sur-Mer et Port-Saint-Louis-du-Rhône est d'autant plus utile et novatrice qu'elle s'appuie sur une approche pluridisciplinaire associant des chercheurs de différentes disciplines (sciences humaines et sociales), médecins généralistes locaux et des acteurs locaux de la société civile afin de répondre aux interrogations des citoyens concernés (dans un contexte controversé).

Si la part des cancers attribuable au mode de vie et à l'environnement est un indice précieux, les études de terrain doivent toutefois être complétées par des travaux plus ciblés visant à montrer par quels mécanismes d'action un cancer peut être introduit. Deux approches expérimentales s'intéressent ici aux effets d'une exposition chronique (à de faibles doses) à certaines substances et produits chimiques et proposent de nouveaux modèles pour évaluer les risques toxicologique et mutagène, qui peuvent se transmettre d'une génération à l'autre chez l'homme : soit à partir de cellules souches germinales, soit à partir d'un modèle biologique *Caenorhabditis elegans*.

Les 10 projets présentés ici font suite ou complètent l'ensemble des projets déjà financés dans le cadre du Programme National de Recherche Environnement-Santé-Travail (PNR EST) de l'Anses auxquels l'Itmo Cancer de l'Alliance Aviesan et l'INCa sont associés. En réponse et grâce au financement du Plan cancer 2014-2019 qui réaffirmait notamment la nécessité d'améliorer les connaissances sur les cancers professionnels (action 12.4) et sur les facteurs de risque physiques et chimiques de cancers émergents ou potentiels (action 12.5), ils apportent des solutions pour mieux comprendre l'impact des expositions sur le long terme, éviter les facteurs de risque et définir des stratégies de prévention. Plus que jamais, l'Anses, l'INCa et l'Itmo Cancer de l'Alliance Aviesan souhaitent poursuivre leurs efforts conjoints et la dynamique engagée pour mieux renforcer les actions de la recherche.

Dr Roger GENET	Pr Norbert IFRAH	Pr Yves LEVY
Directeur général, Anses	Président, INCa	Président, Aviesan

Sommaire

Editorial.....	1
Sommaire	3
Introduction générale.....	5
Exemple d'une étude participative en Santé-Environnement	12
Exposition prénatale et risque de cancer chez l'enfant	15
Cancers pédiatriques et pesticides	17
Cancer de l'ovaire et exposition à l'amiante	19
Travail de nuit et risques de cancer	21
L'exposition vie entière à des cancérogènes professionnels	23
Exposition chronique et génotoxicité : quelle conséquence sur la santé ?.....	25
Les effets des polluants sur les cellules souches germinales humaines	27
Effets immunotoxiques des hydrocarbures aromatiques polycycliques	29
Vésicules extracellulaires et polluants environnementaux	32
Abréviations utilisées.....	34
Table des illustrations	36
Mentions légales.....	37
Archives ouvertes.....	38

Les présentations des projets de recherche reflètent les points de vue des équipes scientifiques partenaires et n'engagent ni les Ministères de tutelles ou l'Anses et les partenaires associés. Pour toute question, les contacts sont indiqués en tête de chaque article.



— PLAN
cancer
2014-2019

Cahiers de la Recherche CANCER ET ENVIRONNEMENT		# 12
10	25	1,6
Projets valorisés	Équipes de recherche impliquées	Millions d'euros alloués

Introduction générale

En 2017, on estime à 400.000 le nombre de nouveaux cas de cancer diagnostiqués en France métropolitaine : soit environ, 214.000 cas chez les hommes (54%) et 186.000 cas chez les femmes (46%)⁴. Si le nombre de nouveaux cas (incidence) a plus que doublé entre 1980 et 2012, cela s'explique principalement par les évolutions démographiques : accroissement et vieillissement de la population – l'apparition de tumeurs devenant plus probable avec l'âge. Ainsi, l'âge médian au diagnostic est de 68 ans pour les hommes et 67 ans pour les femmes.

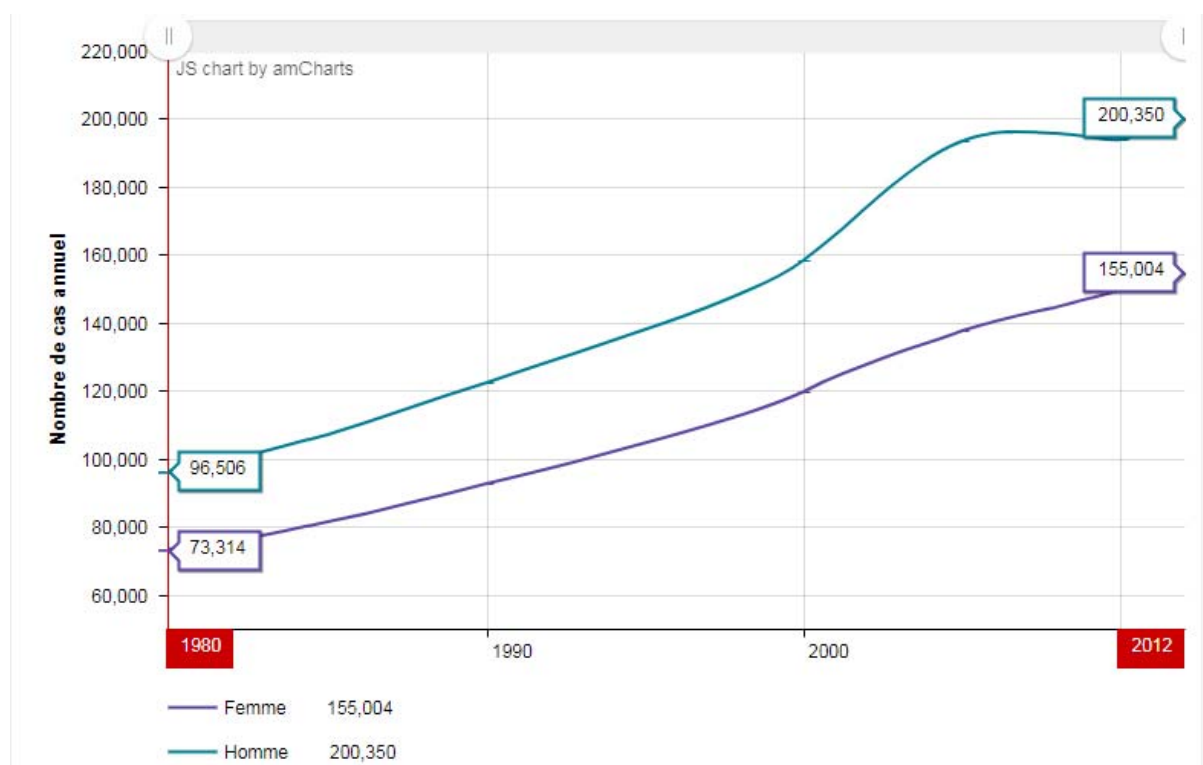


Illustration 1 : Évolution de l'incidence estimée de l'ensemble des cancers selon le sexe de 1980 à 2012 – Nombre de cas (Source : HCL/Francim/Invs/INCa – Traitement : INCa - lesdonnees.e-cancer.fr – 2016)

Selon l'Institut National du Cancer (INCa), 3 millions de personnes de 15 ans et plus vivent aujourd'hui avec ou après un cancer⁵. Parmi les cancers les plus fréquents, figurent :

- Chez les hommes : les cancers de la prostate, du poumon et du côlon-rectum ;
- Chez les femmes : les cancers du sein, du côlon-rectum et du poumon.

Malgré les progrès médicaux (amélioration des traitements et des méthodes diagnostiques), les cancers demeurent la première cause de mortalité en France avec 150.000 décès estimés pour l'année 2017 : soit environ, 84.000 décès chez les hommes (56%) et 66.000 cas chez les femmes (44%)⁶.

⁴ INCa, *Données globales d'épidémiologie des cancers* (dernière mise à jour : 16.01.2018) : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Donnees-globales>

⁵ Données actualisées en 2014 sur la base de l'étude VICAN 2.

⁶ INCa, *Données globales d'épidémiologie des cancers*, op. cit.

Pourtant, on estime qu'en France 40% des cancers pourraient être prévenus⁷. Si le tabagisme actif, la consommation d'alcool et les expositions liées aux comportements de l'individu (ex. alimentation déséquilibrée, surpoids, manque d'activité physique) restent les principales causes de mortalité par cancer, l'impact de l'environnement sur la santé (expositions subies) est réel mais reste difficile à évaluer.

Les facteurs environnementaux et professionnels

Des substances cancérigènes peuvent être retrouvées dans les milieux (ex. air, eau, sol). Elles font l'objet de plusieurs types de classification dont :

- La classification du Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) remise à jour au fur et à mesure de l'évolution des connaissances⁸ : les substances sont classées d'après les données disponibles, selon le degré de preuve de cancérigénicité atteint sur l'homme et les animaux. À titre d'exemple, figurent parmi les substances identifiées et classées comme cancérigènes : amiante, radon, arsenic, cadmium, les particules en suspension dans l'air, etc.
- Le règlement (CE) No 1272/2008 dit « Règlement CLP »⁹ introduit des catégories de dangers qui définissent le niveau de preuve de l'effet « CMR » observé. Deux catégories sont ainsi définies : la catégorie 1 et la catégorie 2. La catégorie 1 est elle-même divisée en deux sous-catégories (1A et 1B). Cette classification européenne est réglementaire en France (notamment pour l'application du Code du travail).



Illustration 2 : Les particules en suspension dans l'air sont considérées comme cancérigènes par le CIRC
(Photos : Getty Images)

Néanmoins, la part relative de l'environnement (au sens large) et des facteurs génétiques dans l'apparition des cancers n'est pas simple à déterminer. L'un des enjeux de la recherche en santé-environnement est de s'efforcer d'établir, sur la base d'évidences scientifiques solides, des liens entre certains cancers et des expositions passées à des agents chimiques, physiques ou biologiques dont le potentiel cancérigène est bien ou peu documenté, et même parfois controversé. De plus, les expositions sont souvent difficiles à retracer. Établir de tels liens et les

⁷ Ministère des Solidarités et de la Santé et Institut national du cancer, Communiqué de presse conjoint, 5 septembre 2017.

⁸ Voir encart ci-dessous.

⁹ Entré en vigueur le 20 juin 2009.

définir (certain ou probable) est nécessaire pour définir des mesures de prévention efficaces¹⁰. C'est pourquoi le Plan cancer 2014-2019 réaffirme notamment la nécessité :

- de soutenir la surveillance épidémiologique et la recherche pour améliorer les connaissances sur les cancers professionnels¹¹ ;
- d'améliorer les connaissances sur les facteurs de risque physiques et chimiques de cancers émergents ou potentiels¹².

Ainsi, parmi tous les facteurs environnementaux et professionnels, la pollution de l'air est aujourd'hui la plus connue. L'exposition à l'amiante reste une préoccupation majeure. Néanmoins, les évaluations disponibles en France sur la prévalence de l'exposition aux fibres d'amiante concernent généralement les retraités et se concentrent sur les hommes. Bien que le CIRC ait classé en 2009 les fibres d'amiante comme cancérigène certain pour l'ovaire, peu de données sont disponibles pour les femmes et les mécanismes moléculaires impliqués dans le développement des cancers ovariens associés à l'exposition à l'amiante restent actuellement méconnus. L'étude EVAMOVAIRE 2¹³ prévoit sur cette question, deux volets : épidémiologique (auprès de 270 patientes atteintes d'une tumeur épithéliale de l'ovaire) et mécanistique pour déterminer s'il existe une signature mutationnelle spécifique de l'amiante au niveau du génome entier de la tumeur.

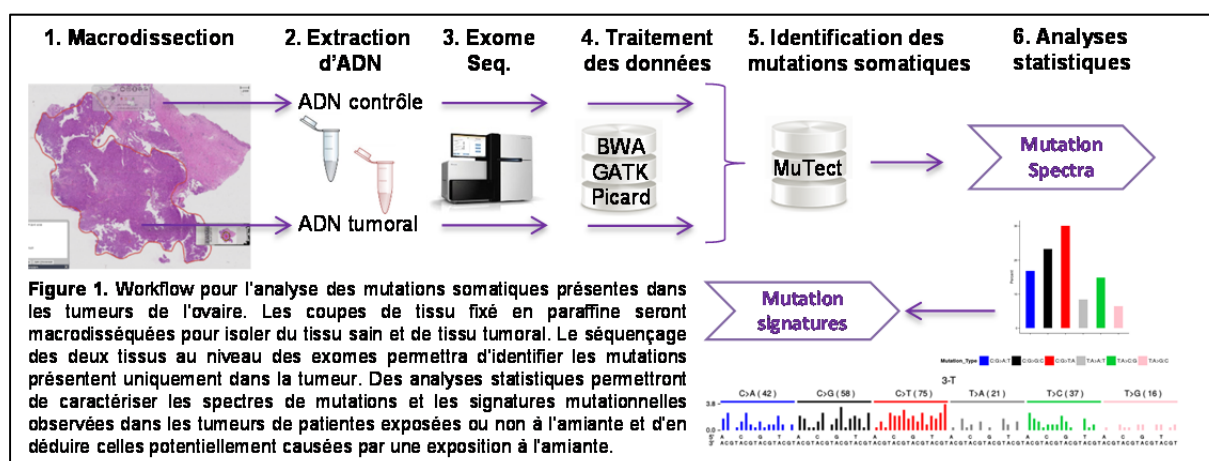


Illustration 3 : Identification des mutations somatiques du cancer de l'ovaire, ex. macrodissection (Auteur : Barbara Charbotel)

En ce qui concerne le cas de l'amiante, la manifestation des cancers causés par des expositions professionnelles (ex. mésothéliome, cancer du poumon) survient avec un effet différé : jusqu'à 50 ans après l'exposition. Or, peu d'outils sont disponibles, en France, pour estimer la proportion de personnes ayant été exposées à des cancérigènes au cours de leur vie entière. À partir des matrices emploi-exposition développées par Santé publique France, l'objet du projet EPEVIE-PRO est « de développer une méthode innovante d'estimation de la proportion de la population

¹⁰ Ex. prévention primaire en milieu de travail pour réduire l'exposition aux agents dits « CMR » (cancérigènes, mutagènes ou reprotoxiques pour la santé).

¹¹ Action 12.4 : Soutenir la surveillance épidémiologique et la recherche pour améliorer les connaissances sur les cancers professionnels.

¹² Action 12.5 : Développer l'observation et la surveillance et améliorer la connaissance concernant les cancers liés aux expositions environnementales en population générale.

¹³ Cf. Barbara Charbotel, *Cancer de l'ovaire et exposition à l'amiante*, pp. 19-20

vivante en 2017, ayant été exposée à des cancérogènes professionnels majeurs en France durant la période 1967-2017 »¹⁴.

Si le rôle de certains facteurs environnementaux est clairement établi, les effets cancérogènes de nombreux agents chimiques ou physiques sont aujourd'hui avérés ou suspectés ; ils font l'objet de travaux de recherche et d'études (toxicologiques, épidémiologiques, etc.). Les obstacles méthodologiques à surmonter sont liés à l'existence de délais parfois très longs entre l'exposition et l'apparition de la maladie mais aussi à la difficile mesure des expositions, notamment à de faibles doses répétées dans le temps. Parmi les sources potentielles d'exposition aux pesticides, figurent par exemple, la contamination de l'air extérieur et intérieur, des sols ou des poussières intérieures, l'utilisation de pesticides dans les jardins ou sur les animaux domestiques¹⁵... Si diverses équipes, de disciplines différentes, s'intéressent aujourd'hui à ces sources d'exposition, les données produites sont souvent hétérogènes et peuvent rendre difficile les conclusions des études.

L'évaluation des risques sanitaires liés à l'environnement se définit comme une démarche structurée. C'est « *une démarche méthodique de synthèse des connaissances scientifiques disponibles en vue d'évaluer les effets sur la santé résultant d'une exposition d'une population ou d'individus à une substance, un agent ou une situation dangereuse* »¹⁶. Ainsi, les résultats de l'expertise collective Inserm « *Pesticides et santé* » restitués en 2013 ont fait émerger la problématique des cancers infantiles en relation avec l'exposition aux pesticides. C'est pourquoi le projet METACHILD propose de synthétiser les connaissances sur la relation entre l'exposition domestique aux pesticides et les cancers les plus fréquents de l'enfant (ex. revue systématique des études épidémiologiques disponibles, méta-analyses) afin « *d'apporter des clarifications quant aux variables pouvant impacter les résultats des précédentes études épidémiologiques* »¹⁷.

La démarche d'évaluation des risques peut aussi passer par des études d'impact et d'expositions actuelles. Ces « études de terrain » peuvent être employées à l'échelle locale : autour d'une installation industrielle, par exemple. Ainsi, sur fond de controverse autour de l'implantation d'un incinérateur de déchets ménagers dans le delta du Rhône¹⁸, l'étude participative FOS-EPSEAL¹⁹ a évoqué des pistes d'explications concernant des prévalences élevées de cancers (notamment chez les femmes) dans les deux localités de Fos-sur-Mer et Port-Saint-Louis-du-Rhône. En associant les habitants et les acteurs locaux de la société civile (ex. médecins généralistes, experts environnementaux, militants syndicalistes) à l'analyse des résultats, ce projet de recherche collaboratif ouvre la porte aussi à des actions et régulations locales plus justes en identifiant, de manière transparente, des points à approfondir dans une recherche ultérieure ou en orientant vers d'éventuelles mesures correctives.

¹⁴ Cf. Claire Marant-Micallef et Isabelle Soerjomataram, *L'exposition vie entière à des cancérogènes professionnels*, pp. 23-25

¹⁵ Anses, *Exposition de la population générale aux résidus de pesticides en France*, Édition scientifique, oct. 2010

¹⁶ Définition de l'Académie des sciences américaine (NAS), 1983.

¹⁷ Cf. Geneviève Van Maele-Fabry, *Cancers pédiatriques et pesticides*, pp. 17-18

¹⁸ Malgré de nombreuses manifestations, l'incinérateur a été mis en service en janvier 2010.

¹⁹ Cf. Barbara Allen, *Exemple d'une étude participative en Santé-Environnement*, pp. 12-14.

Les études épidémiologiques

D'une manière générale, les études épidémiologiques constituent l'outil de référence pour établir une association entre une cause et la survenue d'une maladie au sein d'une population (ex. adultes, enfants, travailleurs). Dans le cas d'expositions passées, l'objectif de la démarche d'évaluation rétrospective des risques est de savoir si ces expositions peuvent être à l'origine de pathologies cancéreuses observées ou non dans la population, d'examiner la pertinence d'un dépistage, etc. Cette recherche n'est toutefois pas aisée, notamment pour les raisons suivantes :

- Le **temps de latence**, c'est-à-dire le temps écoulé entre une exposition et le diagnostic d'un cancer, peut être long : plus d'une dizaine d'années le plus souvent. Cela implique pour le patient ou l'individu de se souvenir et de pouvoir caractériser des expositions anciennes, voire très anciennes remontant à la petite enfance. On considère aujourd'hui que certaines expositions environnementales peuvent se produire dès la phase de développement fœtal. On peut souligner l'apport récent des systèmes d'informations géographiques qui permettent de prendre en compte systématiquement des sources d'expositions de populations en fonction du lieu de résidence. À la suite de l'étude de faisabilité GEOCAP-PAST²⁰, le projet GEOCAP-BIRTH s'intéresse ainsi au risque de cancer chez l'enfant. Grâce à l'obtention des adresses de résidences des mères, il « *concerne des expositions estimées au lieu de résidence de l'enfant à la naissance afin de se rapprocher le plus possible des expositions de la période prénatale* » et cible plus précisément « *les leucémies, les tumeurs cérébrales et les tumeurs embryonnaires, qui surviennent précocement* »²¹.
- Il existe une **multiplicité d'agents** dont la cancérogénicité devrait être évaluée. De plus, ceux-ci pourraient agir en synergie (expositions combinées). En pratique, un projet de recherche part d'une hypothèse et compare l'exposition passée des personnes atteintes de ce cancer avec des groupes témoins, pour tenter de trouver des différences entre sujet malade et sujet sain. Outre l'étude GEOCAP-BIRTH citée ci-dessus, l'enquête cas-témoin C3N qui cible les effets du travail de nuit ou travail posté sur le risque de cancer, est nichée dans la cohorte Constances²² ; elle inclut 1.500 cas de cancers et 1500 témoins²³.
- La **variabilité de la réponse à un agent agresseur**. En effet, celle-ci peut dépendre des caractéristiques de certains gènes. Des outils relativement récents permettent d'analyser les caractéristiques génétiques des populations étudiées et éventuellement comprendre comment l'interaction gène environnement mène au cancer.

Les études toxicologiques

En complément des études épidémiologiques qui visent à corréliser les expositions et la survenue de cancers en suivant parfois de vastes populations, les études toxicologiques développent une

²⁰ Denis Hémon, Jérémie Rudant. Facteurs de risque des cancers de l'enfant : de la conception à la survenue des cancers : Exposition résidentielle aux facteurs de l'environnement général : de la conception à la survenue des cancers de l'enfant. Etude de faisabilité. *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail*, ANSES, 2014, Cancer et environnement, pp.33-34. <https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche> . [. <https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche>](https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche) . [. <anses-01721802>](https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche)

²¹ Cf. Jacqueline Clavel, *Exposition prénatale et risque de cancer chez l'enfant*, pp. 15-16.

²² Cohorte épidémiologique « généraliste » constituée d'un échantillon représentatif de 200 000 adultes âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion, consultants des Centres d'examens de santé (CES) de la Sécurité sociale. En savoir plus : <http://www.constances.fr/>

²³ Cf. Pascal Guénel, *Travail de nuit et risques de cancer*, pp. 21-22.

approche plus expérimentale en essayant de comprendre l'interaction entre un agent contaminant (« agresseur ») donné et une cellule. Il peut s'agir d'identifier des biomarqueurs²⁴ qui apparaissent lorsqu'un début de toxicité s'enclenche suite à une exposition environnementale et dont le suivi va permettre d'alerter sur le démarrage et l'évolution du processus. Il peut aussi s'agir de comprendre l'enchaînement de phénomènes qui mènent à l'émergence d'un cancer (ex. trouver des signatures moléculaires qui permettent d'identifier ce processus vers le cancer et pourraient à terme permettre de le prévenir ou de le traiter, plus en amont). Ces études toxicologiques sont difficilement envisageables sur une population humaine, car elles demanderaient des analyses multiples sur des temps très longs (un cancer peut mettre plusieurs dizaine d'années à se développer). Dans ce type d'approche expérimentale, des lignées cellulaires humaines sont donc exposées à des substances. Puis, on étudie la manière dont comment l'ADN des cellules peut être endommagé et comment les cellules tentent de neutraliser leur « agresseur ».

Parmi les substances cancérigènes figurent des substances qui résistent aux dégradations biologiques naturelles ; elles persistent dans les milieux et peuvent, à plus ou moins long terme, avoir des impacts nuisibles pour l'environnement et des effets nocifs sur la santé humaine : même à de très faibles doses. Si certaines données sont controversées, des effets transgénérationnels ont aussi été observés, après une exposition chronique des parents à certaines substances chimiques (ex. polychlorobiphényles ou « PCB »). Comme le prévoit le projet GERMISKTOX²⁵ qui propose la mise en œuvre de nouveaux tests toxicologiques sur les cellules souches germinales humaines, l'objectif n'est donc plus de prendre uniquement en compte les effets de ces polluants sur sa propre santé, mais aussi sur celle de ses enfants, voire sur les générations suivantes

Pour comprendre d'une part le lien de causalité entre des expositions chroniques à de faibles doses d'agents cancérigènes et la survenue de cancer et explorer d'autre part les réponses moléculaires à une exposition chronique/multigénérationnelle à des agents cancérigènes dans un contexte réaliste, le projet 3E-GEN se propose d'utiliser le nématode *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) comme modèle biologique, un ver bien connu sur le plan biologique et génétique. Ce système simple, mais tout de même suffisamment complexe, permet d'étudier rapidement de telles questions pour en décrypter les mécanismes, qui sont ensuite assez proches de ceux des organismes supérieurs²⁶.

Parmi les contaminants environnementaux, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) constituent une famille de composés organiques très répandus. Ils proviennent de la combustion incomplète de matières organiques (ex. pétrole, bois, charbon, tabac) et représentent, d'après le CITEPA²⁷, 67% des polluants environnementaux émis en secteur résidentiel. Du fait de cette présence ubiquiste, les expositions humaines aux HAP sont non seulement d'origine professionnelle mais aussi d'origine domestique, notamment via l'alimentation ou la pollution de l'air.

²⁴ Paramètre qui reflète la réponse biologique (adverse ou non) à une exposition. C'est un changement observable et/ou mesurable au niveau moléculaire, biochimique, cellulaire, physiologique ou comportemental qui permet de révéler l'exposition présente ou passée d'un individu à au moins un agent chimique, biologique ou physique.

²⁵ Cf. Pierre Fouchet, *Les effets des polluants sur les cellules souches germinales humaines*, pp. 27-29.

²⁶ Cf. Catherine Lecomte, *Exposition chronique et génotoxicité : quelle conséquence sur la santé ?* pp. 25-27.

²⁷ Centre Interprofessionnel Technique d'Études de la Pollution Atmosphérique.

Depuis les années 1980, les HAP sont suspectés d'avoir des effets néfastes sur la santé. Parmi les seize composés ajoutés sur la liste des polluants prioritaires par l'Agence de Protection de l'Environnement des États-Unis (EPA), le benzo[*a*]pyrène (B[*a*]P) est considéré comme cancérigène avéré pour l'homme par le CIRC ; le dibenz[*a,h*]anthracène (DB[*a,h*]A) cancérigène probable, le chrysène (Chr) cancérigène possible²⁸. Ces risques, qu'ils soient avérés ou potentiels pour l'homme, imposent aujourd'hui la surveillance de leurs teneurs dans l'alimentation comme dans l'air ambiant.

Systématiquement présent dans les émissions, le B[*a*]P possède le plus fort potentiel toxique. Mais les effets des autres HAP ne sont que partiellement connus. Comment expliquer que les données soient encore largement insuffisantes et surtout comment les enrichir ?

- La famille des HAP présente une grande diversité de structure. Plus de 500 molécules ont été retrouvées dans l'environnement et le coût des dosages limite les analyses pour identifier le potentiel dangereux de chacune ;
- De ce fait, les études toxicologiques expérimentales se limitent souvent au seul B[*a*]P considéré comme représentatif des HAP ;
- L'analyse des résultats est donc soumise à hypothèses – la première étant relative à la validité de la transposition des effets produits par le B[*a*]P aux autres HAP ;
- Il est d'autant plus difficile d'extrapoler ces résultats qu'ils ont le plus souvent été obtenus à partir d'études expérimentales chez l'animal ;
- En effet, il a été montré que l'identification du potentiel cancérigène se complexifie lorsqu'on a affaire (comme le cas ici) à des expositions combinées à des HAP multiples, de même nature ou d'origine différente (ex. naturelle, anthropique). Les phénomènes d'interaction entre HAP sont très mal connus. Leurs effets peuvent être additifs, synergiques²⁹ ou antagonistes³⁰.

Des développements méthodologiques sont en cours afin de pouvoir documenter les effets des HAP. Deux projets reposent ainsi sur la recherche de modèles cellulaires *in vitro* pour identifier les cellules cibles de la toxicité des HAP : TOXLYMIX³¹ et EXOCELL³².

²⁸ Cf. encart ci-dessous, p. 31.

²⁹ On parle de synergie lorsque l'action de deux agents dangereux combinés est supérieure à la somme de leurs effets individuels.

³⁰ On parle d'antagonisme lorsque l'effet combiné de deux agents dangereux est moindre que la somme de leurs effets individuels.

³¹ Cf. Pr Lydie Sparfel, *Effets immunotoxiques des hydrocarbures aromatiques polycycliques*, pp. 29-31

³² Cf. Odile Sergent, *Vésicules extracellulaires et polluants environnementaux*, pp. 32-33.

Exemple d'une étude participative en Santé-Environnement

Étude participative en Santé-Environnement Ancrée Localement (EPSEAL) sur le front industriel de la zone Fos-sur-Mer/Étang de Berre (France)

Barbara ALLEN, Virginia Tech University, Washington DC campus

Allison Cohen, épidémiologiste, University of San Francisco / **Yolaine Ferrier**, anthropologue, Centre Norbert Elias / **Johanna Lees**, socio-anthropologue, LaSSA, Centre Norbert Elias

Recherche participative de 2014 à 2017 –
Financement : 206.539 € (Itmo Cancer) –
Contact : ballen@vt.edu

Mots-clés : santé incarnée, industrie, pollution industrielle, environnement, exposition, risque cumulé, installation classée, Fos-sur-Mer, Port-Saint-Louis-du-Rhône, incinérateur, controverse, asthme, cancer, diabète, recherche participative, sociologie des sciences

Situées dans le delta du Rhône, les deux villes de Fos-sur-Mer et Port-Saint-Louis-du-Rhône³³ se sont développées suite à l'implantation, dans les années 1970, du complexe industrialo-portuaire de Fos³⁴, à proximité immédiate d'une concentration d'usines chimiques, sidérurgiques, de raffineries, d'incinérateurs de déchets industriels et ménagers, dont plusieurs sites classés Seveso.

Controverses environnementales

Ces localités comptent des profils pathologiques assez sévères dénoncés par les habitants, les médecins locaux, les travailleurs de la zone et les médias. Des cas de multi-cancers, de maladies auto-immunes, de naissances pathologiques, des problèmes d'infertilité et de maladies respiratoires inquiètent la population, qui juge leur proportion importante. Le langage vernaculaire, à l'œuvre sur ces territoires, fait également une large place au vocabulaire de la

mort. Dans ce contexte, des médecins généralistes locaux ont commencé à dénoncer les nombreux cancers observés dans la zone, ainsi que le profil atypique de certaines maladies et des maladies pédiatriques en particulier. Mais ces mobilisations restent sans écho concret du point de vue des populations locales. Par le passé, des conflits, débats et controverses ont pu émerger dans cette zone au sujet des niveaux de pollution, des risques chimiques et de leurs impacts sur l'environnement et la santé humaine. Plus récemment, sur fond de mobilisation locale contestant l'implantation à Fos-sur-Mer de l'incinérateur³⁵ de déchets ménagers de l'agglomération de Marseille³⁶, des questionnements ont été portés par les habitants de ces localités sur le thème de la santé environnementale³⁷, avec une urgence sans précédent dans l'histoire de cette cohabitation entre habitat résidentiel et industries. S'il existe des études sanitaires et environnementales dans la zone, elles ne répondent pas toujours aux préoccupations des habitants. Par exemple, une publication menée par l'InVS (Lassale et al, 2011) intitulée « *Pollution atmosphérique et hospitalisations pour pathologies cardiovasculaires et respiratoires, et pour cancers dans le secteur de l'Étang de Berre, 2004-2007* » rapporte les résultats suivants « *en termes de morbidité hospitalière, la situation sanitaire de la population exposée à la pollution atmosphérique d'origine industrielle n'est globalement pas préoccupante pour les pathologies respiratoires et pour les cancers. Elle illustre toutefois l'impact de la pollution atmosphérique sur le système cardiovasculaire* » (ibid, p 44). Plus loin, l'étude rapportera néanmoins comme à risque le fait de vivre dans la zone industrielle notamment pour les cancers de type leucémie pour les hommes. Dans ce contexte, apparaissent des écarts entre l'expérience vernaculaire de la maladie décrite par la population et certains résultats des études sanitaires à l'œuvre sur ces territoires. De ces écarts naîtra le projet FOS-EPSEAL afin de

³⁵ Malgré de nombreuses manifestations, l'incinérateur a été mis en service en janvier 2010.

³⁶ Sur le foncier du GPMM.

³⁷ Notamment, les questions controversées de la prévalence des différentes formes de cancer et des effets sanitaires de la cumulation des pollutions, dans ces deux localités de front industriel.

³³ 8.000 habitants.

³⁴ Le foncier est géré par le Grand Port Maritime de Marseille (GPMM).

répondre la demande sociale de connaissances en santé sur ces territoires. Les habitants, militants associatifs et certains travailleurs de la zone s'interrogent ; ils se posent la question suivante : quels sont les niveaux de prévalence de pathologies dans la zone et sont-ils plus élevés qu'ailleurs ? De ce questionnement naîtra le projet de recherche FOS-EPSEAL.

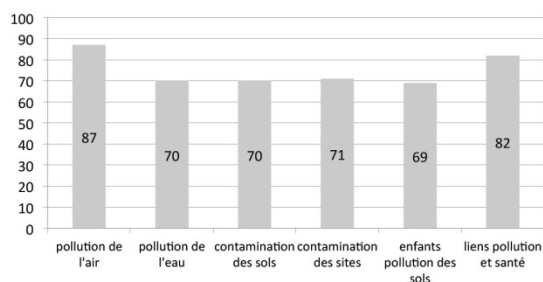


Illustration 4 : Part des habitants préoccupés par la pollution dans leur environnement local et son lien avec la santé en % des répondants

Le projet de recherche : FOS-EPSEAL

Pour évaluer la santé environnementale des habitants d'une localité, une variété de techniques peut être utilisée. Alors que certaines recherches se tournent vers des techniques de bio-surveillance, les enquêtes de santé-environnement sont utiles pour dresser un tableau général de la santé d'une communauté (ex. habitants d'une localité) et identifier des points à approfondir dans une recherche ultérieure ou pour de futures interventions de politique publique.

Méthodologie

Ce projet interdisciplinaire en sciences sociales³⁸ repose sur une approche générale de recherche participative basée sur une méthode appelée « *Community-based participatory research* »³⁹. Pour conduire cette *Étude participative en santé environnement ancrée localement* (EPSEAL), une

³⁸ Sociologie, anthropologie, épidémiologie et biostatistiques.

³⁹ Développée à partir des années 1980 dans le contexte nord-américain, cette méthode très rigoureuse permet de combiner « science citoyenne » (c'est-à-dire les efforts des scientifiques pour rendre la science accessible au public) et « science du citoyen » (la science construite et conduite par les citoyens) afin de répondre aux objectifs des deux parties.

enquête épidémiologique a été menée, de manière transversale, sur un échantillon aléatoire d'habitants de ces deux villes. 816 personnes ont répondu à un questionnaire à propos de leur santé et de celle des membres de leur foyer⁴⁰ ; une partie de ces répondants a aussi documenté ses préoccupations environnementales, ses expositions professionnelles et résidentielles, sa vie dans la ville et son engagement citoyen. Les enquêtrices de l'étude ont tapé de manière aléatoire à toutes les 5 portes de toutes les rues des deux communes enquêtées pour établir l'échantillon.

La phase d'analyse des résultats a été réalisée, de manière participative, avec les habitants volontaires et des acteurs locaux de la société civile invités (ex. travailleurs, médecins généralistes et spécialistes, experts environnementaux, militants syndicalistes), dans une relation d'échanges symétrique. Il s'agissait de faire analyser et interpréter les données épidémiologiques produites dans l'enquête aux portes à portes, à la lumière du contexte et des savoirs des acteurs locaux (savoirs concernant l'expérience de la maladie, du territoire, des vents, de la pollution, du travail etc...) Cette analyse collaborative, au sein d'une trentaine d'ateliers répartis en deux phases d'un mois et demi, a permis de donner du sens aux résultats préliminaires présentés par l'équipe de recherche, de construire de la connaissance de manière collaborative et d'aiguiller vers de nouvelles pistes de recherches scientifiques. Ce cadre méthodologique a ainsi permis d'accroître la portée des résultats d'un point de vue de l'action publique et leur pertinence d'un point de vue scientifique.

Résultats

Les connaissances acquises ont permis d'établir des niveaux de prévalence de pathologies et de les comprendre dans leur contexte local. L'étude a ainsi montré que les maladies chroniques et les symptômes aigus forment une expérience de santé partagée, de manière commune, dans ces

⁴⁰ Questionnaire d'enquête original en santé-environnement établi à partir des thématiques qui avaient émergé lors de recherches précédentes menées dans cette zone entre 2013 et 2014. Enquête intensive d'une durée de 6 mois.

deux localités. La prévalence, chez les adultes, de l’asthme cumulé (commençant le plus souvent à l’âge adulte), des cancers (notamment chez les femmes) et des diabètes (notamment le diabète de type 1) est plus élevée à Fos-sur-Mer et Port-Saint-Louis-du-Rhône qu’en moyenne en France. Les affections respiratoires⁴¹ concernent près d’un adulte sur deux et un enfant sur quatre. Les habitants font la chronique d’une pollution devenue ordinaire, de débordements industriels qui se cumulent à d’autres formes d’exposition locale à la pollution ; ils aimeraient que leur voix soit entendue afin d’améliorer la situation sanitaire et environnementale locale.

Par ailleurs, les ateliers collaboratifs ont permis de saisir certaines données épidémiologiques et certaines prévalences dans leur contexte. L’étude a ainsi permis de donner des pistes d’explications concernant des prévalences élevées de cancers ou de diabète de type 1 dans certaines zones de la ville.

Par ailleurs, un rapport centré autour des résultats santé remis dans leur contexte a été remis aux Fosséens et Saint-Louisiens en janvier 2017 puis publié sur le carnet de recherches pérenne de l’enquête⁴². Tout au long du projet, l’équipe de recherche a eu à cœur de restituer auprès de la population locale, des acteurs associatifs mais également auprès des élus locaux. Ce travail collaboratif et participatif a permis de construire une étude pertinente aux yeux des populations car elle répondait à leurs questionnements ainsi que de construire des données en santé environnement solides car les données produites sont particulièrement ancrées dans le contexte, ce qui accroît la rigueur et la portée d’une telle étude. Aussi, en se saisissant des connaissances locales des habitants sur leur santé et leur environnement, et en les traduisant à l’échelle collective dans un langage scientifiquement valide et localement pertinent, FOS-EPSEAL ouvre la porte à des actions et régulations locales plus justes, plus durables et plus démocratiques.

⁴¹ Hors rhume des foins.

⁴² Site internet : www.fosepseal.hypotheses.org

Publications :

Allen, Barbara L. 2018. “Strongly Participatory Science and Knowledge Justice in an Environmentally Contested Region,” *Science, Technology and Human Values*

[doi: 10.1177/0162243918758380](https://doi.org/10.1177/0162243918758380)

Allen, Barbara L., 2017. "A Successful Experiment in Participatory Science for Promoting Change in a French Industrial Region," *Engaging Science, Technology, and Society* (3): 375-381.

doi.org/10.17351/ests2017.180

Allen B., Ferrier Y., Cohen A., 2016. « Through a maze of studies: health questions and undone science in a French industrial region », *Environmental Sociology* 3(2): 134-144.

[doi: 10.1080/23251042.2016.1220850](https://doi.org/10.1080/23251042.2016.1220850)

Allen B.L., Cohen A.K., Ferrier Y., Lees J. & Richards T., 2016. « Redesigning a participatory health study for a French industrial context », *New Solutions: A Journal of Environmental and Occupational Health Policy* (26,3): 458-474.

[doi:10.1177/1048291116662997](https://doi.org/10.1177/1048291116662997)

Cohen A.K., Richards T., Allen B.L., Ferrier Y., Lees J., Smith L.H., 2017. « Health issues in the industrial port zone of Marseille, France : the Fos EPSEAL community-based cross-sectional survey », *Journal of Public Health* (26, 2) : 235-243.

[Doi 10.1007/s10389-017-0857-5](https://doi.org/10.1007/s10389-017-0857-5)

Allen BL, Cohen AK, Ferrier Y, Lees J., janvier 2017. “FOS EPSEAL: Etude participative en santé environnement ancrée localement sur le front industriel de Fos-sur-Mer et Port-Saint-Louis-du-Rhône. Rapport Final” (publié sur le carnet de recherche de l’étude FOS EPSEAL et remis aux habitants :

<https://fosepseal.hypotheses.org/rapport-de-letude-fos-epseal-janvier-2017>)

Cohen AK, Fitzgerald JC. “Measuring the relational aspects of civic engagement and action.” *Journal of International Social Studies*. 2017; 7(2): 4-19.

Retombées :

Deux ateliers inclusifs de démarrage et de conclusion du projet de recherche, à Marseille (IMÉRA), mars 2015 et janvier 2017

Une liste de préconisations des habitants afin d’améliorer la situation sanitaire et environnementale locale

Une formation interdisciplinaire à l’approche de recherche EPSEAL (juin 2018, Marseille)

Carnet de recherche :

www.fosepseal.hypotheses.org

Suite du projet : EPSEAL FOS CRAU (Anses PNR EST 2016)

Exposition prénatale et risque de cancer chez l'enfant

Environnement à la naissance et risque de cancer chez l'enfant

Jacqueline CLAVEL, Inserm U1153, Cress
Équipe ÉPICEA (Épidémiologie des Cancers de l'Enfant et de l'Adolescent), Villejuif

Bénédicte Jacquemin, Inserm, UMR-S 1168, Villejuif / **Cécile Chevrier**, Inserm, UMR-S 1085, Rennes

Étude en cours depuis 2016 – Financement : 207.617 € (Itmo Cancer) – Contact : jacqueline.clavel@inserm.fr

Mots-clés : enquête cas témoin, leucémie, tumeur, cancer, enfant, environnement, naissance, facteur risque, pesticide, pollution atmosphérique, ligne haute tension, rayonnement ionisant, agriculture, modélisation, localisation, trafic, résidence, neuroblastome, rétinoblastome, néphroblastome, hépatoblastome, exposition prénatale, carcinogénèse

Tous les ans, environ 1.700 enfants de France métropolitaine sont frappés par un cancer avant l'âge de 15 ans, et près de la moitié d'entre eux avant l'âge de 5 ans. Les localisations et les types cellulaires de ces cancers précoces ont une distribution très différente de celle des adultes. Les leucémies (principalement représentées par les leucémies aiguës lymphoblastiques) sont les cancers les plus fréquents, suivies par les tumeurs cérébrales⁴³ et enfin, les tumeurs embryonnaires qui sont l'apanage du jeune enfant.

Les causes et facteurs de risques

Les radiations ionisantes à forte dose, les chimiothérapies, les déficits immunitaires, la trisomie 21, certains virus et quelques syndromes génétiques rares sont les facteurs de risque établis des cancers de l'enfant. Plus récemment, les études d'associations génomiques (GWAS) ont mis en évidence des polymorphismes génétiques prédisposant dans

⁴³ Avec une proportion élevée d'astrocytomes pilocytiques, de médulloblastomes et d'épendymomes rares chez l'adulte.

plusieurs cancers, en particulier dans les leucémies aiguës lymphoblastiques (LAL). Ce qui suggère que la période prénatale représente vraisemblablement une fenêtre d'exposition sensible pour la cancérogénèse pédiatrique.

Dans les leucémies, des associations avec des expositions environnementales (ex. pesticides⁴⁴, trafic routier intense, proximité de lignes à très haute tension) et avec la consommation de tabac paternelle pré-conceptionnelle sont retrouvées de façon répétée. Inversement, l'allaitement prolongé et les infections banales précoces semblent avoir un rôle protecteur. Toutefois, des questions restent en suspens :

- Si le rôle des **radiations ionisantes** à forte dose sur les cancers de l'enfant est largement démontré, le rôle des faibles doses reste discuté.
- En ce qui concerne l'exposition au **benzène**, la littérature épidémiologique est encore hétérogène. Globalement, les données actuelles suggèrent un lien entre exposition environnementale au benzène et risque de leucémie mais elles sont encore insuffisantes pour distinguer le rôle des expositions périnatales.
- À propos des principales sources de **champs magnétiques à extrêmement basses fréquences** (CM-EBF), la convergence des observations épidémiologiques suggérant une augmentation du risque de leucémie chez les enfants exposés à 0,3 uT ou plus a conduit au classement des CM-EBF en cancérogènes possibles, malgré l'absence d'hypothèse biologique sous-jacente. Nos précédents travaux sur GEOCAP⁴⁵ ont retrouvé ainsi un risque accru de leucémie à moins de 50 m des lignes à très haute tension, concordant avec les estimations des méta-analyses publiées antérieurement.

⁴⁴ Inserm, *Pesticides : Effets sur la santé*, expertise collective, 2013 : <http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/4819>

⁴⁵ Jacqueline Clavel. Les leucémies de l'enfant. *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail*, ANSES, 2016, Regards sur 10 ans de recherche, le PNR EST de 2006 à 2015, pp.29-30. <<https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche>> . <[anses-01769752](https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche)>

- Une association entre l'**utilisation domestique de pesticides** et le risque de plusieurs types de cancers de l'enfant a été observée à plusieurs reprises. Mais les données disponibles dans la littérature reposent sur l'interrogatoire des mères, sujet aux biais de mémoire et manquent beaucoup de précision sur les produits utilisés et les périodes d'utilisation.

Le projet de recherche : GEOCAP-BIRTH

L'objectif général du projet est la recherche des facteurs de risque environnementaux des cancers de l'enfant. Il concerne des expositions estimées au lieu de résidence de l'enfant **à la naissance** afin de se rapprocher le plus possible des expositions de la période prénatale (fenêtre temporelle déterminante pour la cancérogénèse) : en particulier, les expositions aux activités agricoles et aux pesticides liés à ces activités, les expositions au trafic routier et à la pollution atmosphérique qu'il génère, les expositions aux lignes haute tension et les expositions aux radiations ionisantes d'origine naturelle. Le projet cible les leucémies, les tumeurs cérébrales et les tumeurs embryonnaires, qui surviennent précocement et pour lesquelles, de plus en plus d'événements génétiques acquis en période prénatale sont identifiés.

Méthodologie

GEOCAP-BIRTH est une étude cas-témoins en population générale, au sein de la cohorte des naissances de 2010 à 2015 :

- Les cas sont des enfants, nés entre 2010 et 2015, dans une commune française métropolitaine et ayant eu un diagnostic de cancer. L'échantillon inclura plus de 3.300 cas de moins de 6 ans, dont 830 cas de leucémie, 585 cas de tumeur cérébrale et 1125 cas de tumeur embryonnaire⁴⁶ ;
- Les témoins seront échantillonnés par l'INSEE parmi les enfants nés en France métropolitaine. Environ 2.000 témoins seront inclus par an, soit 12.000 témoins de moins de 6 ans sur la période 2010-2015.

⁴⁶ C'est-à-dire de neuroblastome, rétinoblastome, néphroblastome et hépatocarcinome.

Les actes de naissance, où figurent les adresses de résidence à la naissance (lieux de résidence des mères), seront obtenus auprès des mairies des lieux de naissance, après accord des tribunaux concernés. Lors d'une précédente étude de faisabilité⁴⁷ (financée par le PNR EST), sur 15.360 cas possiblement éligibles, 14.636 cas (soit 98,2%) avaient ainsi un lieu de naissance valide. Les adresses insuffisamment précises, potentiellement proches d'une source d'exposition, seront revues individuellement à l'aide de photographies par satellite afin de réduire la marge d'erreur sur la localisation du bâtiment d'habitation et sur les calculs de distance.

Les expositions étudiées font appel à des expertises différentes sur les mêmes données ; leurs évaluations seront donc menées en parallèle. Les expositions sont affectées aux résidences « à l'aveugle » du statut cas ou témoin, à partir d'évaluations de distances et de densité d'une part (lignes haute tension, routes, cultures) et à partir de modèles quantitatifs d'exposition d'autre part (pollution atmosphérique, radiations ionisantes).

⁴⁷ Denis Hémon, Jérémie Rudant. Facteurs de risque des cancers de l'enfant : de la conception à la survenue des cancers : Exposition résidentielle aux facteurs de l'environnement général : de la conception à la survenue des cancers de l'enfant. Etude de faisabilité. *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail*, ANSES, 2014, Cancer et environnement, pp.33-34. <<https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche>> . <anses-01721802>

Cancers pédiatriques et pesticides

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

Geneviève VAN MAELE-FABRY,
Université catholique de Louvain,
SSS/IREC/LTAP, Woluwe, Belgique

Laurence Gamet-Payraastre, INRA, UMR 1331
Toxalim, Toulouse

Projet de recherche (revue systématiques et méta-analyses) de 2014 à 2017 – Financement : 119.006 € (Itmo Cancer) – Contact : genevieve.vanmaele@uclouvain.be

Mots-clés : cancer, cerveau, enfant, exposition, pesticide, incidence, facteur risque, mortalité, vulnérabilité, exposition maternelle, insecticide, herbicides, organophosphoré, pyrèthrine, composé organochloré, carbamate, leucémie, tumeur, revue systématique, méta-analyse

Les travaux réalisés dans le cadre de l'expertise collective Inserm « Pesticides et santé » (2013) ont souligné la problématique des cancers chez l'enfant en relation avec l'exposition aux pesticides. D'une manière générale, les données épidémiologiques sur le sujet sont nombreuses mais les résultats sont souvent discordants.

Les cancers chez l'enfant

Les cancers constituent la deuxième cause de mortalité chez les enfants de plus d'un an. Près de 50% de ces cancers se développent avant l'âge de cinq ans – l'incidence la plus élevée étant observée au cours de la première année. Les cancers les plus fréquents chez l'enfant sont les leucémies (29%), suivies de près par les tumeurs du système nerveux central (23%)⁴⁸.

Peu de facteurs de risque de ces cancers chez l'enfant ont été identifiés. Parmi les candidats possible, on cite souvent des facteurs génétiques, les radiations ionisantes, des altérations du système immunitaire, certains facteurs infectieux mais très peu de cas sont finalement

⁴⁸ En savoir plus sur les spécificités des cancers des enfants et des adolescents : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/L-organisation-de-l-offre-de-soins/Cancerologie-pediatrique/Les-specificites-des-cancers-des-enfants-et-des-adolescents>

attribuables à des facteurs de risque établis. D'autres pistes impliquent des facteurs environnementaux, dont les pesticides. Si la relation entre l'exposition indirecte des enfants aux pesticides, via l'exposition professionnelle des parents, et le développement de cancers infantiles a fait l'objet de plusieurs revues systématiques et de méta-analyses ciblant des cancers spécifiques, il n'en va pas de même pour les cancers résultant d'une exposition domestique ou résidentielle (excepté pour les leucémies) alors qu'il s'agit d'une voie d'exposition majeure des enfants aux pesticides.



Illustration 5 : L'exposition résidentielle des enfants
(Auteur : Geneviève Van Maele-Fabry – Droits réservés)

Le projet de recherche : METACHILD

Le principal objectif de notre projet de recherche était de synthétiser les connaissances sur la relation entre l'exposition domestique aux pesticides et les cancers les plus fréquents de l'enfant (cancers du cerveau, leucémies) en réalisant :

- des revues systématiques des études épidémiologiques disponibles ;
- complétées, si possible, par des méta-analyses (MA) qui combinent les données de l'ensemble des études sélectionnées et permettent une quantification du risque.

Le second objectif était d'apporter des clarifications quant aux variables pouvant impacter les résultats des précédentes études épidémiologiques et être à l'origine des divergences observées. Parmi ces facteurs potentiels : la fenêtre d'exposition, les types ou sous-types d'une même pathologie, le lieu d'utilisation, la famille de pesticides

potentiellement impliquée, la localisation géographique, etc.

Méthodologie

Priorité a été donnée aux études concernant les tumeurs du cerveau chez l'enfant. Aucune méta-analyse ciblant spécifiquement cette pathologie en relation avec une exposition domestique aux pesticides n'existait sur le sujet. Par la suite, une revue systématique d'études récemment publiées sur les leucémies chez l'enfant et l'exposition domestique aux pesticides a permis la réactualisation d'une MA sur ce sujet.

Deux revues systématiques et MA étudiant l'exposition résidentielle aux pesticides comme facteur de risque pour les tumeurs du cerveau ainsi que pour les leucémies chez l'enfant et le jeune adulte ont donc été réalisées : notamment, à partir de la base de données bibliographiques informatisée Medline (1966-juin 2016 et 1966-juin 2018, respectivement).

Résultats


Pour les deux pathologies (tumeurs du cerveau et leucémies), une association statistiquement significative avec l'exposition domestique aux pesticides⁴⁹ a été observée après combinaison de toutes les études sélectionnées. Un usage à l'intérieur, impliquant des insecticides et plus particulièrement durant la période prénatale a, pour ces deux pathologies, montré une augmentation significative du risque. La période de développement embryo-fœtale représente une fenêtre de vulnérabilité particulière aux substances chimiques, y compris aux pesticides. Ainsi, l'exposition de la mère pendant la période prénatale à des toxiques peut conduire à des effets néfastes soit sur les fonctions neuronales de la descendance, soit jouer un rôle dans le développement de certaines pathologies de la moelle osseuse où se forment les cellules sanguines.

⁴⁹ Différentes études montrent la présence de certains de ces composés (organochlorés, pyréthriinoïdes ou organochlorés) dans les poussières à l'intérieur même du domicile, confirmant l'exposition des résidents à ces pesticides.

Les informations sur des pesticides spécifiques sont très limitées et ne permettent pas une identification précise des composés impliqués. Des études expérimentales ont montré que certaines classes de pesticides (organophosphorés, pyréthriinoïdes, organochlorés et/ou carbamates) sont capables de perturber la formation des cellules sanguines et/ou le système immunitaire, peuvent atteindre le cerveau et y induire des dommages. Si les mécanismes d'action de ces composés peuvent expliquer, en partie, l'augmentation du risque de développement des cancers du cerveau ou des leucémies chez l'enfant (observée dans ce projet), les données disponibles sont insuffisantes pour en établir la causalité.

Publications :

Van Maele-Fabry G, Gamet-Payraastre L and Lison D. Residential exposure to pesticides as risk factor for childhood and young adult brain tumours: a systematic review and meta-analysis. *Environment International* 2017; 106 : 69-90.

doi: [10.1016/j.envint.2017.05.018](https://doi.org/10.1016/j.envint.2017.05.018). (IF: 7.088) 

Van Maele-Fabry G, Gamet-Payraastre L and Lison D. Household exposure to pesticides and risk of leukemia in children and adolescents: Updated systematic review and meta-analysis. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 2018;

<https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.08.004>. (IF: 4.848).



En épidémiologie

L'incidence désigne le nombre de nouveaux cas d'une maladie (ou de tout autre événement) dans une population, durant une période de temps connue. Cette donnée ne doit pas être confondue avec le taux d'incidence ni avec la prévalence.

Le taux d'incidence est une proportion calculée en divisant l'incidence par un échantillon représentatif de la population considérée (ex. le nombre de nouveaux cas pour 100.000 personnes) durant une période donnée (ex. par an). Cette donnée permet une meilleure comparaison des populations.

La prévalence désigne le nombre de cas d'une maladie (ou de tout autre problème de santé) dans une population définie à un moment donné.

Cancer de l'ovaire et exposition à l'amiante

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

Barbara CHARBOTEL, UMRESTTE,
Université Claude Bernard Lyon 1

Béatrice Fervers, Centre Léon Bérard, Lyon /
Jiri Zavadil, CIRC, Lyon

Étude en cours depuis 2016 – Financement : 200.000 € (Itmo Cancer) – Contact : barbara.charbotel@univ-lyon1.fr

Mots-clés : cancer, ovaire, exposition, amiante, femme, génome, mécanisme action, génotoxicité, mutagenèse, biomarqueur, épidémiologie, Rhône Alpes

Chez la femme, « *le cancer de l'ovaire n'est pas très fréquent en France mais il est d'une extrême gravité* »⁵⁰. Avec 4.615 nouveaux cas diagnostiqués en 2012, il se situe au 8ème rang des cancers féminins et au 4ème rang des décès par cancer chez la femme⁵¹. Dans 77% des cas, il survient principalement entre 50 et 84 ans ; il est diagnostiqué à un stade avancé, avec un âge médian de 66 ans au diagnostic. Le taux de survie à 5 ans est de 40% et à 10 ans de 32%.

La très grande majorité des cancers de l'ovaire sont des tumeurs épithéliales. Parmi les facteurs de risque suspectés, les facteurs génétiques seraient responsables de 5 à 10% des cancers de l'ovaire. Mais, les facteurs de risque environnementaux et professionnels des cancers de l'ovaire restent peu connus.

La prévalence de l'exposition à l'amiante

Le taux d'incidence du cancer de l'ovaire montre des variations géographiques importantes

⁵⁰ Barbara Charbotel. Exposition aux fibres d'amiante et cancer de l'ovaire : Évaluation de la fréquence de l'exposition aux fibres d'amiante chez des patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire. *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail*, ANSES, 2014, Cancer et environnement, pp.44-45. <<https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche>> . <[anses-01718582](https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche)>

⁵¹ Selon l'INCa, 3.140 décès recensés pour l'année 2012 in. *Les cancers en France*, Édition 2014.

suggérant un rôle des facteurs environnementaux dans les causes de la maladie elle-même. En effet, plusieurs études épidémiologiques réalisées dans différents pays industrialisés (ex. Norvège, Italie, Australie) ont conduit le CIRC à classer en 2009, les fibres d'amiante comme cancérigène certain pour l'ovaire.

En France, les évaluations disponibles sur la prévalence de l'exposition aux fibres d'amiante concernent généralement les retraités et se concentrent sur les hommes. Considérant le peu de données disponible chez la femme, l'étude descriptive EVAMOVAIRE⁵² (conduite entre 2010 et 2013) a permis de quantifier la prévalence de l'exposition à l'amiante chez les patientes atteintes d'un cancer ovarien. Ainsi, parmi les 162 patientes incluses dans l'étude, 132 avaient une tumeur épithéliale de l'ovaire. 18,9% d'entre elles ont été exposées professionnellement à l'amiante et 4,5% ont pu être exposées indirectement à l'amiante *via* un proche. La prévalence de l'exposition directe semble être plus élevée que dans la population générale. De plus, l'exposition à l'amiante paraît plus particulièrement associée aux tumeurs épithéliales séreuses – ce type histologique étant en effet surreprésenté chez les sujets exposés.

Les mécanismes moléculaires

De nombreux produits cancérigènes sont aussi mutagènes si bien qu'une exposition à un cancérigène peut être révélée par l'étude des mutations spécifiques de la tumeur (ou germinales), fournissant ainsi des indices sur l'origine possible des tumeurs. Les efforts récents de séquençage systématique d'un grand nombre de tumeurs ont permis d'identifier des signatures mutationnelles spécifiques de certains types de cancers ou d'expositions à des cancérigènes⁵³. Toutefois, l'origine de la majorité des signatures reste à découvrir.

⁵² Étude financée par l'INCa dans le cadre du PNR EST.

⁵³ Alexandrov et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013 Aug 22;500(7463):415-21
Hollstein M et al. Base changes in tumour DNA have the power to reveal the causes and evolution of cancer. *Oncogene*. 2017 Jan 12;36(2):158-167.

Ainsi, bien que l'amiante soit clairement identifié comme génotoxique, son impact sur le génome humain n'est pas documenté et nécessite donc des investigations. Une approche de séquençage du génome permettrait d'identifier une potentielle signature mutationnelle des fibres d'amiante, qui pourrait servir de biomarqueur d'exposition. Parmi les mécanismes moléculaires suspectés, figurent la génération de radicaux libres génotoxiques (ex. formation de cassures de l'ADN), l'interaction physique des fibres d'amiante avec le mécanisme de la division cellulaire (mitose) et des effets indirects produisant des dommages tissulaires et (épi)généétiques.

Le projet de recherche : EVAMOVAIRE 2

Au regard des connaissances épidémiologiques et mécanistiques qui restent incomplètes sur le lien entre l'exposition à l'amiante et le cancer de l'ovaire, l'étude EVAMOVAIRE 2 est une étude comprenant 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.

Méthodologie

Le volet épidémiologique portera sur 270 patientes atteintes d'une tumeur épithéliale de l'ovaire, dont 132 issues du projet EVAMOVAIRE et 138 nouvelles patientes⁵⁴.

Pour le volet mécanistique, des tumeurs de patientes exposées à l'amiante et des tumeurs de patientes non exposées à l'amiante seront analysées parmi les 270 patientes incluses dans le volet épidémiologique.

Les paires tumeurs/tissus normaux seront séquencées à haut débit pour identifier les mutations somatiques spécifiques de ces tumeurs (illustration 3, p. 7) et rechercher une

éventuelle signature mutationnelle spécifique d'une exposition à l'amiante.

Un modèle expérimental de mutagenèse in vitro est également utilisé pour établir, dans un système contrôlé, l'impact d'une exposition aux fibres d'amiante sur le génome. Ce modèle utilise des fibroblastes embryonnaires murins (MEFs) qui sont exposés à des fibres d'amiante de type chrysotile et cultivés jusqu'à obtention de clones immortalisés. Des clones issus de cellules exposées et non exposées (contrôles), ainsi que les cellules primaires seront séquencés pour identifier les signatures mutationnelles induites par les fibres d'amiante.



Etymologie

Du latin *cancer* qui signifie « crabe », le terme *cancer* désigne un ensemble de maladies qui se caractérise par la prolifération anarchique de cellules « anormales » ayant la capacité de détruire les tissus (ou organes) sains et de se disséminer dans l'organisme. Ce nom lui aurait été donné par Hippocrate (V^e siècle av. J.-C.) parce que le cancer « a des veines étendues de tous côtés, de même que le crabe a des pieds ». Selon d'autres sources, son nom lui vient du dernier grand médecin grec Paul d'Égine (VII^e siècle) « de ce que quand il s'est emparé d'un organe, il ne le lâche plus, de même que fait le crabe quand il est attaché à quelque chose ».

De fait, le cancer peut toucher tous les organes. Mais où qu'il soit localisé, il est toujours déterminé par son tissu d'origine :

- Les carcinomes : les cellules cancéreuses apparaissent dans un tissu épithélial (ex. peau, muqueuse)
- Les sarcomes : les cellules cancéreuses apparaissent dans un tissu conjonctif ou mou (ex. muscle, tissu osseux ou cartilagineux)
- Les cancers hématopoïétiques affectent le sang ou les organes lymphoïdes (ex. leucémies, lymphomes)

⁵⁴ À ce jour, 133 nouvelles patientes ont été incluses dans l'étude EVAMOVAIRE 2. Le recrutement se poursuit.

Travail de nuit et risques de cancer

Travail de nuit et risques de cancer de différentes localisations : étude cas-témoins nichée dans la cohorte Constances

Pascal GUÉNEL, Inserm CESP UMR-S1018, Villejuif

Florence Ménégaux (Co-investigateur) et **Régine Baumann**, Inserm CESP UMR-S1018, Villejuif / **Damien Léger** et **Virginie Bayon**, Université Paris Descartes, Hôpital Hôtel-Dieu, Centre du sommeil et de la vigilance, Paris / **Marie Zins**, UMS 011 Inserm, Villejuif

Enquête cas témoin en cours depuis 2016 –
Financement : 198.016 € – Contact :
pascal.guenel@inserm.fr

Mots-clés : enquête cas témoin, exposition professionnelle, cancer, carcinogénèse, travail nocturne, horaire décalé, organisation travail, sein, prostate, colon ovaire, endomètre, lymphome non Hodgkinien, tumeur, travail posté, rythme circadien, horloge biologique

Les effets du travail de nuit ou du travail posté sur la santé sont multiples et constituent un problème majeur de santé publique du fait de la proportion croissante de travailleurs concernés. En 2012, 3,5 millions de personnes travaillent la nuit, habituellement ou occasionnellement ; selon la DARES, « *c'est un million de salariés en plus qu'en 1991* »⁵⁵. Or, le travail posté⁵⁶ entraînant une perturbation du rythme circadien a été classé par le Centre International de Recherche contre le Cancer (CIRC) comme étant « *probablement cancérigène pour l'homme* » (groupe 2A). Comment la perturbation du rythme circadien (ou du rythme veille-sommeil) peut-elle favoriser la survenue de cancers ?

Les mécanismes de cancérigénèse

Plusieurs mécanismes de cancérigénèse ont été envisagés pour expliquer comment une

perturbation du rythme circadien (telle qu'elle survient chez les travailleurs de nuit ou les travailleurs postés) pourrait favoriser le développement de tumeurs. Ces mécanismes, non exclusifs les uns des autres, comprennent : les conséquences de l'exposition à la lumière durant la nuit à l'origine de la suppression du pic nocturne de mélatonine et de ses effets anti-cancérigènes, le décalage de phase lié aux modifications du fonctionnement normal des gènes de l'horloge biologique, l'immunodéficience liée aux troubles du sommeil, la carence en vitamine D liée à la faible exposition des travailleurs de nuit à la lumière du jour et enfin, les modifications du mode de vie chez les travailleurs de nuit avec une consommation excessive de tabac, d'alcool et un manque d'activité physique.

Depuis l'expertise du CIRC (2007), de nouvelles études épidémiologiques ont été menées pour tenter d'établir un lien entre le risque de cancer et le travail à horaires décalés. Si le cancer du sein⁵⁷ a été le plus étudié jusqu'à présent, d'autres études suggèrent que le travail de nuit pourrait être associé à d'autres cancers comme les cancers de la prostate, de l'ovaire, de l'endomètre, du colon et les lymphomes non-hodgkiniens (LNH). Ces résultats suggèrent que les mêmes mécanismes de cancérigénèse pourraient être à l'œuvre pour tous les cancers hormonodépendants par le biais des modifications hormonales engendrées par les perturbations du rythme circadien, voire pour l'ensemble des localisations cancéreuses sans distinction. Toutefois, l'interprétation des résultats des différentes études reste marquée par des incertitudes liées notamment au manque de mesures standardisées du travail de nuit ou du travail posté (ex. durée, fréquence, horaires fixes ou alternants). Ainsi, le niveau de preuve sur les effets cancérigènes du travail de nuit reste limité, selon le rapport d'expertise

⁵⁵ DARES Analyses, *Le travail de nuit en 2012*, No 62, août 2014.

⁵⁶ Travail en équipe ou en rotation.

⁵⁷ Pascal Guénel. Travail de nuit et cancers du sein : Rôle du travail de nuit et des gènes du rythme circadien dans la survenue des cancers du sein : étude épidémiologique en population générale. *Les cahiers de la Recherche. Santé, Environnement, Travail*, ANSES, 2014, Cancer et environnement, pp.16-17. <<https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche>> . <[anses-01721783](https://www.anses.fr/fr/content/les-cahiers-de-la-recherche)>

collective de l'Anses⁵⁸, pour les cancers du sein et de la prostate tandis que les données disponibles pour les autres localisations de cancer sont insuffisantes pour pouvoir conclure. Enfin, outre les paramètres individuels⁵⁹ qui peuvent influencer le rythme circadien (rarement étudiées jusqu'à présent), il faut aussi prendre en compte les expositions professionnelles concomitantes à d'autres cancérigènes.

Le projet de recherche : C3-Nuit

Les objectifs de l'étude C3-Nuit sont :

- D'étudier les effets du travail de nuit ou travail posté sur le risque de cancer de plusieurs localisations, qui ont été incriminées dans la littérature ;
- D'identifier les modes d'organisation du travail de nuit ou travail posté les plus préjudiciables dans le risque de survenue de ces cancers ;
- De prendre en compte les expositions professionnelles concomitantes à d'autres cancérigènes professionnels pouvant jouer un rôle de confusion ;
- De considérer les paramètres individuels pouvant influencer le rythme circadien et interagir avec le travail de nuit.

Méthodologie

C3-Nuit est une étude cas-témoins nichée dans la cohorte Constances, cohorte en population générale constituée à terme d'un échantillon de 200.000 adultes âgés de 18 à 69 ans à l'inclusion (2012-2019) tirés au sort parmi les assurés du régime général de la sécurité sociale consultant dans des centres d'Examen de Santé de dix-sept départements⁶⁰.

Le groupe des cas sera constitué des sujets de la cohorte sans antécédent de cancer à l'inclusion et ayant un cancer du sein, de la prostate, du colon-rectum, de l'endomètre, de l'ovaire ou un

lymphome non-Hodgkinien diagnostiqué entre le 1^{er} janvier 2013 et le 30 juin 2019. Les cas incidents seront identifiés régulièrement à partir des questionnaires annuels de suivi, et inclus *a priori* dans l'étude.

Les témoins seront tirés au sort parmi les sujets inclus dans la cohorte non atteints de cancer à la date de diagnostic du cas selon le principe d'échantillonnage par densité d'incidence⁶¹.

Au total, 1.500 cas de cancers (520 cancers de la prostate, 450 cancers du sein, 290 cancers colorectaux, 180 LNH, 60 cancers de l'endomètre et 40 cancers de l'ovaire) et 1500 témoins seront inclus dans l'étude C3-Nuit.

Les cas et les témoins seront interrogés par téléphone (CATI⁶²) à l'aide d'un questionnaire standardisé spécifique C3-Nuit sur les horaires de travail de l'ensemble de la carrière professionnelle et les caractéristiques du sommeil.

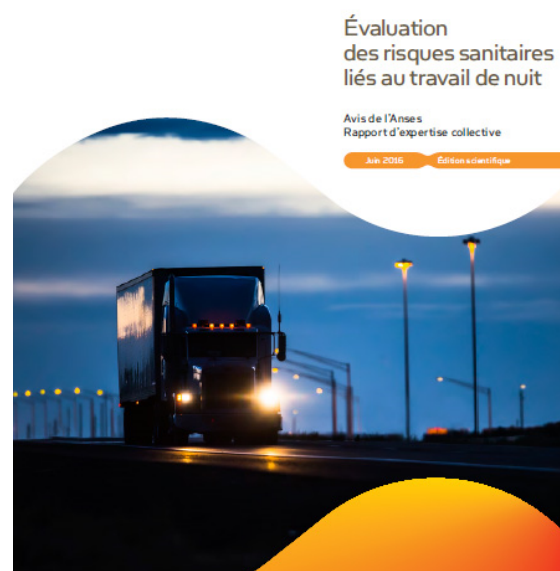


Illustration 6 : Évaluation des risques sanitaires liés au travail de nuit (Anses éditions, juin 2016)

⁵⁸ Anses, *Évaluation des risques sanitaires liés au travail de nuit*, Avis de l'Anses et rapport d'expertise collective, Édition scientifique, juin 2016.

⁵⁹ Comme les caractéristiques du sommeil et le chronotype (préférence du matin ou du soir).

⁶⁰ Site internet : <http://www.constances.fr/>

⁶¹ De l'anglais, *Incidence density sampling*.

⁶² De l'anglais, *Computed Assisted Telephonic Interview*.

L'exposition vie entière à des cancérogènes professionnels

Estimation des prévalences d'exposition vie entière de la population française à des cancérogènes professionnels majeurs : une méthode innovante pour le calcul de la part des cancers attribuables aux expositions professionnelles

Claire MARANT-MICALLEF et Isabelle SOERJOMATARAM, Centre International de Recherche sur le Cancer, section Surveillance du Cancer, Lyon

Corinne Pilorget, Marie Houot et Mounia El Yamani, Santé Publique France

Étude en cours depuis 2017 – Financement : 199.153 € (Itmo Cancer) – Contact : marantmicallef@iarc.fr

Mots-clés : cancer, exposition professionnelle, prévalence d'exposition, vie entière, modélisation, France, matrice emploi-exposition, amiante, poussières de bois, formaldéhyde, peintres, cancérogène, benzène, chrome VI, gaz d'échappement diesel, hydrocarbures aromatiques polycycliques, silice, trichloréthylène, composé du nickel, industrie du caoutchouc

Parmi les agents classés cancérogènes certains ou probables par le CIRC, nombreux sont ceux qui sont potentiellement présents en milieu professionnel, qu'ils soient de nature physique, chimique, biologique ou encore organisationnelle. Toutefois, peu d'outils sont disponibles pour estimer la proportion de personnes ayant été exposées à ces cancérogènes au cours de **leur vie entière**. Selon de premières estimations, 3 à 14% des cancers chez les hommes⁶³ pourraient être attribués à ces expositions et seraient donc évitables.

La quantification des cancers liés aux expositions professionnelles

Les cancers causés par des expositions professionnelles apparaissent après une période

de latence longue : de 10 à 50 ans, par exemple, pour les tumeurs solides. Si les études d'estimation de la part des cancers attribuables (PAF) à des expositions professionnelles en France et dans le monde⁶⁴ constituent des outils précieux pour la mise en place et la priorisation d'actions de prévention, elles sont cependant limitées par de fortes contraintes méthodologiques. En effet, sur des périodes de latence aussi étendues, les expositions professionnelles sont susceptibles de changer, du fait de la réglementation, de la mise en place de mesures préventives au cours du temps ou encore de modification dans les processus de fabrication. Certains agents ont pu être fortement utilisés à certaines périodes, puis remplacés ou diminués ; au contraire, d'autres ont pu apparaître au cours du temps. Ne pas prendre en compte ces évolutions introduit donc un risque important de sous ou sur-estimation de la prévalence vie entière des expositions.



Illustration 7 : L'exposition professionnelle (Source : Getty images)

En France, certaines études fournissent des prévalences vie entière, mais elles sont souvent limitées à l'étude de cancérogènes ou de localisations de cancers spécifiques comme les études cas-témoins ICARE pour les cancérogènes liés au cancer du poumon, de la tête et du cou, ou CECILE pour les cancérogènes liés au cancer du sein.

Les matrices emploi-exposition

Des matrices emploi-exposition (MEE) spécifiques du contexte professionnel français

⁶³ Et 0 à 2% des cancers chez les femmes.

⁶⁴ Finlande, 2001 (Nuurminen) – États-Unis, 2003 (Steenland) – Australie, 2006 (Fritschi) – France, 2010 (Boffetta) – Angleterre, 2012 (Rushton).

ont été développées par Santé Publique France dans le cadre du programme MATGÉNÉ⁶⁵. Elles fournissent, pour une sélection d'agents rencontrés en milieu professionnel (ex. amiante, benzène, silice, trichloréthylène, formaldéhyde), la probabilité et l'intensité de l'exposition par emploi et secteur d'activité, ainsi que la part du temps d'exposition estimé par emploi. Ces données, croisées avec un échantillon représentatif de la population en France, permettent d'estimer la prévalence vie entière d'exposition à une nuisance donnée. À ce jour, ce programme constitue la référence des prévalences d'exposition vie entière en France, mais il n'est disponible que pour un nombre limité d'agents (200) du fait de la quantité des données à traiter.

Le projet de recherche : EPEVIE-PRO

L'objectif de ce projet est de développer une méthode innovante d'estimation de la proportion de la population vivante en 2017, ayant été exposée à des cancérigènes professionnels majeurs en France pendant la période 1967-2017. Cette période est la plus pertinente pour expliquer de nouveaux cas de cancers observés en 2017 potentiellement liés au milieu de travail, et tenir compte du temps de latence entre les expositions professionnelles et le risque augmenté de cancer.

Les dix cancérigènes suivants seront étudiés ⁶⁶ :

- Amiante ;
- Benzène ;
- Chrome VI ;
- Gaz d'échappement diesel ;
- Poussières de bois ;
- Hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) ;
- Silice cristalline ;
- Trichloréthylène ;
- Composé du nickel ;
- Formaldéhyde.

La profession de peintre et l'industrie du caoutchouc seront aussi étudiées. L'ensemble de ces expositions représente plus de 80% de l'ensemble des expositions professionnelles identifiées comme pertinentes pour la France.

Méthodologie

Pour estimer les prévalences vie entière, le projet s'appuie sur différentes sources de données. Outre, le programme MATGÉNÉ, il s'agit :

- des données des enquêtes SUMER réalisées en 1994, 2003 et 2010 par des médecins du travail sur des échantillons d'environ 50.000 travailleurs salariés ;
- des données des matrices FINJEM⁶⁷ et CANJEM⁶⁸ : bien qu'elles aient été développées respectivement pour la Finlande et le Canada, les données disponibles à des fins collaboratives apporteront de précieux éléments d'information sur les tendances d'exposition aux agents cancérigènes sélectionnés, notamment ceux pour lesquels l'information n'est pas disponible dans les MEE françaises de MATGÉNÉ ;
- Les bases de données institutionnelles, dont la base de données Colchic⁶⁹ et les statistiques fournies par l'INSEE et la DARES.

Sur la base de l'ensemble des informations recueillies, des scénarios d'exposition par agent seront dressés. Il s'agira de fournir, pour chaque agent, la prévalence d'exposition de la population française, par période de 10 ans entre 1967 et 2017, séparément pour les hommes et pour les femmes.

Les prévalences d'exposition vie entière seront obtenues par combinaison des données de prévalence transversales, scénarios d'exposition,

⁶⁵ Santé publique France :

<http://expopro.santepubliquefrance.fr/expopro/matgene>

⁶⁶ Cette sélection s'appuie sur la classification des monographies du CIRC et sur le projet « *Population attributable fraction* » (PAF) mené avec le groupe de travail « *Expositions professionnelles* » du CIRC et correspond aux cancérigènes professionnels auxquels un grand nombre de travailleurs est exposé.

⁶⁷ Informations sur les expositions professionnelles à 84 agents pour 311 professions et 9 périodes de temps de 1945 à 2012 (Finlande).

⁶⁸ Informations sur la probabilité, la fréquence et l'intensité d'exposition à 258 agents par emploi et par période du milieu des années 1930 à 2005.

⁶⁹ Collecte des données recueillies par les laboratoires de chimie de l'INRS et des CRAM.

et reconstitution de la cohorte de travailleurs existante sur la période 1967-2017.

Enfin, la part et le nombre de cancers attribuables aux cancérrogènes professionnels étudiés sera estimée par localisation cancéreuse et par sexe en utilisant la formule de Levin⁷⁰.



La classification du CIRC

Un agent cancérogène est un agent qui, seul ou en association, est capable pour une espèce donnée (l'homme et les animaux) d'induire des cancers ou d'en augmenter significativement l'incidence. À titre d'exemple, le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) classe les agents en quatre groupes, selon le degré de preuve de cancérogénicité atteint :

- Groupe 1 – L'agent est *cancérogène pour l'Homme* (120 agents)
- Groupe 2A – l'agent est *probablement cancérogène pour l'Homme* (82 agents)
- Groupe 2B – L'agent est *peut-être cancérogène pour l'Homme* (302 agents)
- Groupe 3 - L'agent est *inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'Homme* (501 agents)
- Groupe 4 – l'agent n'est *probablement pas cancérogène pour l'Homme* (1 agent)

Dernière mise à jour : 29 juin 2018

Exposition chronique et génotoxicité : quelle conséquence sur la santé ?

Étude des effets d'une exposition chronique à de faibles doses de stressés génotoxiques à l'aide du modèle biologique *Caenorhabditis elegans*

Catherine LECOMTE, IRSN, PRP-ENV/SRTE/LECO, Saint-Paul lez Durance

Dag Anders Brede, University of Life Sciences, Isotope Laboratory, Department of Environmental Science, Ås (Norvège) / **Simon Galas**, Université de Montpellier, Laboratoire de Toxicologie, I.B.M.M. CNRS UMR 5247

Étude en cours depuis 2016 – Financement : 200.000 € (Itmo Cancer) – Contact : catherine.lecomte-pradines@irsn.fr

Mots-clés : *Caenorhabditis elegans*, exposition chronique, pollution, chronicité, dose faible, génotoxicité, carcinogénèse, mécanisme action, biomarqueur, signalisation, épigénétique

La croissance démographique et la pression anthropique se traduisent par une quantité et une diversité croissantes de substances cancérigènes dans l'environnement. Parmi elles, figurent les substances issues de l'industrie chimique ou nucléaire qui persistent dans les milieux et peuvent, à plus ou moins long terme, avoir des effets nocifs sur la santé humaine, même à très faibles doses.

Pour comprendre le lien de causalité entre des expositions chroniques à de faibles doses d'agents cancérigènes et l'apparition du cancer, il est donc indispensable de caractériser les mécanismes physiologiques, cellulaires et moléculaires sous-jacents au processus de cancérogénèse.

Les processus de cancérogénèse

Aujourd'hui, il est admis que les dommages à l'ADN induits par une substance génotoxique, s'ils ne sont pas correctement réparés, peuvent conduire à l'apparition de mutations. Toutefois, cet événement seul ne suffit pas pour entraîner l'apparition d'un cancer. Parmi les mécanismes

⁷⁰ Levin ML. The occurrence of lung cancer in man. Acta Unio Int Contra Cancrum. 1953;9(3):531-41.

qui conduisent à la prolifération non contrôlée d'une cellule, d'autres paramètres sont à prendre en compte comme l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, la surexpression d'oncogènes⁷¹ ou encore les stress des télomères⁷².

Le rôle de ces mécanismes dans la survenue d'un cancer suite à une exposition chronique à faibles doses d'agents génotoxiques est, quant à lui, mal décrit – la réponse cellulaire étant très variable en fonction de la dose et de la durée d'exposition. À titre d'exemple :

- Lors d'expositions aiguës (à fortes doses), on observe généralement une relation linéaire entre le niveau d'exposition et l'intensité des effets génotoxiques ; les mécanismes de réparation de l'ADN sont activés et permettent de corriger efficacement les dommages, jusqu'au point de saturation de ces systèmes de réparation.
- Lors d'expositions chroniques (à faibles doses), plusieurs études ont montré par contre, que ces systèmes de signalisation et de réparation de l'ADN ne sont pas activés de la même façon ; il en résulte un déficit de réparation conduisant à une mutagenèse, éventuellement létale pour la cellule.

L'étude de ces mécanismes complexes doit être abordée dans un contexte réaliste (en termes de durée d'exposition⁷³) et selon une approche intégrée permettant d'associer les réponses moléculaires, génétiques et épigénétiques⁷⁴, aux conséquences sur la santé des organismes exposés. La recherche, dans ce domaine, se heurte :

- D'une part, aux limites de sensibilité des méthodes permettant d'observer des altérations cellulaires et moléculaires pertinentes ;

- D'autre part, au choix du modèle biologique.

En effet, sur des modèles animaux vertébrés les coûts et la durée d'exposition ne sont pas toujours compatibles avec la notion d'études chroniques et les études in vitro ne reflètent pas complètement la pathologie sur organisme entier.



Illustration 8 : Modèle biologique *C. elegans* (Auteur : Catherine Lecompte, IRSN)

Le projet de recherche : 3E-Gen

L'originalité de ce programme de recherche repose sur l'utilisation du nématode *Caenorhabditis elegans*⁷⁵ (*C. elegans*) comme modèle biologique. En effet, un grand nombre de voies de régulation sont communes⁷⁶ entre *C. elegans* et l'homme.

Chez les *C. elegans* adultes, les mécanismes de prolifération cellulaire et d'apoptose⁷⁷ ne sont possibles que dans la lignée germinale. De fait, ce tissu constitue un système biologique particulièrement adapté pour caractériser les processus responsables du développement de tumeurs.

Méthodologie

Dans le cadre de ce projet, les réponses moléculaires à une exposition chronique et

⁷¹ Gène dont l'excès d'activité favorise la survenue d'un cancer (du gr. *oksos*, grosseur).

⁷² Morceau d'ADN situé à l'extrémité d'un chromosome.

⁷³ Ex. cycle de vie complet, une ou plusieurs générations.

⁷⁴ Mécanismes (modifications post-traductionnelle des histones, production de micro-ARN et méthylation de l'ADN) qui influencent l'expression des gènes sans modification de la séquence d'ADN.

⁷⁵ Organisme pluricellulaire à vie courte.

⁷⁶ Une homologie a été relevée pour près de 65% des gènes impliqués dans des pathologies humaines. Ex. voies WNT et EGF impliquées dans les processus cancéreux.

⁷⁷ Autodestruction d'une cellule en réponse à un signal.

multi-générationnelle à un agent cancérigène (rayonnement gamma) sont explorées :

- Par une analyse globale du transcriptome et des mécanismes épigénétiques
- une validation fonctionnelle de la contribution de certains gènes candidats impliqués dans les voies de signalisation oncogénique et dans les mécanismes moléculaires de réponse au stress génotoxique à l'aide de lignées modifiées de *C. elegans*.

Premiers résultats

La première partie de ce projet a montré qu'une exposition continue et multi-générationnelle aux rayonnements gamma conduit à une diminution des capacités de reproduction de *C. elegans* associée à une diminution du taux de gamètes mâles, une augmentation de l'apoptose et des dommages à l'ADN. Parallèlement, il a été mis en évidence que l'effet sur la reproduction est toujours présent quatre générations après l'arrêt de l'exposition – ces résultats validant la contribution des régulations épigénétiques dans la réponse au stress génotoxique. L'analyse du transcriptome est en cours afin d'identifier les voies de régulations impliquées dans la réponse au stress génotoxique et les conséquences observées sur les capacités de reproduction.

Les effets des polluants sur les cellules souches germinales humaines

Évaluation du risque génotoxique dans les cellules souches germinales mâles humaines

Pierre FOUCHET, CEA, IRCM/LRTS, Fontenay-aux-Roses

Jean-Philippe Wolf, CECOS, Service de biologie de la reproduction, Hôpital Cochin, Paris

Étude de faisabilité en cours depuis 2016 –
Financement : 50.000 € (Itmo Cancer) –
Contact : pierre.fouchet@cea.fr

<p>Mots-clés : homme, reproduction, génome, exposition, polluant, produit chimique, cancer, testicule, homéostasie, hérédité, contamination, génotoxicité, cellule souche, lignée germinale, cellule germinale, spermatozoïde, mutation, spermatogenèse, perturbateur endocrinien</p>
--

De nombreuses études décrivent sur les modèles animaux, des effets transgénérationnels, après une exposition chronique des parents à certains polluants présents dans l'environnement. Il ne s'agit donc plus de prendre uniquement en compte les effets de ces polluants sur sa propre santé, mais aussi sur celle de ses enfants, voire sur les générations suivantes.

Ces effets transgénérationnels ont déjà été observés pour des substances chimiques (ex. méthoxychlore, bisphénol A, dioxine), même si certaines données restent controversées, et les mécanismes responsables de ces effets sont encore mal définis. Des lésions (épi)génétiques peuvent en effet être générées après exposition de la lignée germinale, puis être transmises à travers les générations. Leur accumulation dans les cellules germinales des parents pourrait conduire à une prédisposition des descendants à des maladies d'origine multifactorielle (ex. maladies pédiatriques, prédisposition au cancer). La fumée de cigarette, par exemple, est considérée comme un agent mutagène des

cellules germinales⁷⁸ et des altérations transgénérationnelles du génome humain ont été décrites après exposition du père. Des liens de causalité entre le tabagisme du père et les cancers chez l'enfant ont ainsi été soulignés par le CIRC en 2009.

Les cellules souches germinales

La spermatogenèse est le processus de différenciation continu chez l'adulte mâle, qui aboutit à la production des spermatozoïdes. Ce processus se développe à partir d'un nombre restreint de cellules : les cellules souches germinales (CSGs). Ces cellules sont responsables de l'homéostasie des tissus en renouvellement continu, mais aussi de la régénération après lésion tissulaire. Elles se multiplient, soit pour s'autorenouveler et maintenir leur stock, soit pour entrer en différenciation et aboutir à la production de spermatozoïdes.

Les CSGs sont très sensibles aux agents génotoxiques. Les effets secondaires des traitements par chimiothérapie et radiothérapie chez les patients adultes ou les enfants atteints de cancer illustrent par exemple, cette sensibilité. Un des effets secondaires les plus importants des traitements est l'atteinte du stock de CSGs, entraînant de graves problèmes d'infertilité après guérison.

Un certain nombre d'études dans le modèle murin souligne la possibilité d'une mutation accrue des CSGs, suite à une exposition des pères à des polluants environnementaux et la transmission des mutations aux descendants. Mais, les effets sur le lignage germinale semblent variables en fonction des composés, voire contradictoires selon les tests, les modèles utilisés. Certains travaux soulignent également la difficulté d'évaluer le risque sur la reproduction humaine à partir des données expérimentales sur l'animal, et par conséquent l'élaboration de normes afin de prévenir ce risque. Ainsi, des études récentes sur l'effet des phtalates sur le testicule fœtal montrent des discordances

importantes en fonction des espèces étudiées (ex. rat, souris, homme).

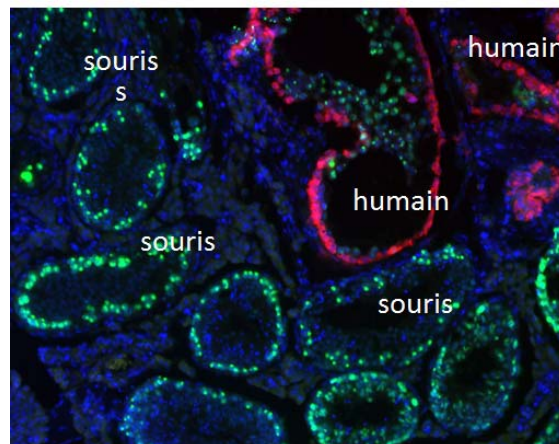


Illustration 9 : Greffon humain 6 mois après xéno greffe de la biopsie testiculaire dans un testicule de souris immunodéficiente présentant des tubules avec une différenciation jusqu'au stade méiotique⁷⁹ (Auteurs : Bruno Lassalle – Pierre Fouchet)

Le projet de recherche : GERMIRISKTOX

L'absence de test génétique *in vitro* sur la lignée germinale humaine et le manque de preuves épidémiologiques claires ne permettent pas de conclure sur le risque héréditaire de certains toxiques chez l'homme. Afin d'apporter des solutions pour l'évaluation du risque toxicologique et mutagène sur la lignée germinale mâle du testicule humain, le développement de nouvelles technologies en reproduction humaine est donc nécessaire.

L'objectif principal de cette étude de faisabilité est de développer un modèle expérimental permettant l'étude du risque toxicologique et génétique *in vitro* et *in vivo* des CSGs mâles humaines chez l'adulte.

Méthodologie

Ce projet a pour ambition :

1. D'élaborer un système *in vitro* de culture des CSGs humaines afin de les amplifier et de pouvoir tester leur intégrité génétique et

⁷⁸ Agent inducteur de dommages ADN et de mutations dans le lignage germinale.

⁷⁹ Bleu: noyau, rouge: marqueur MAGE4 des spermatogonies humaines, vert : marquage γ H2AX des ces cellules méiotiques.

fonctionnelle en présence d'agents toxiques ;

2. De créer un modèle *in vivo* de contamination par la xénogreffe de tissus testiculaire humain adulte dans des testicules de souris immunodéficientes ;

Premiers résultats

Ce projet a contribué à la caractérisation des CSGs humaines chez l'adulte, qui est une étape préalable indispensable à la mise en œuvre de tests toxicologiques sur les CSGs. La combinaison de quatre marqueurs cellulaires nous a permis de définir le phénotype d'une population de spermatogonies immatures enrichie en CSGs. Différents protocoles de culture ont été testés, notamment sur un support de gélatine, permettant de maintenir les CSGs, purifiées selon les critères précédemment définis, à court terme sur une période de 2 à 3 semaines. Cependant, ces protocoles de culture ne permettent pas l'amplification des CSGs. L'analyse transcriptomique de la population enrichie en CSGs a permis de définir des voies de signalisation cellulaires préférentiellement exprimées dans cette population. Ces données devraient nous aider à définir des protocoles de culture plus efficaces. Concernant le modèle de xénotransplantation de fragments testiculaires humains dans le testicule de souris immunodéficientes, les greffons humains présentent une bonne conservation de leur structure 3 mois à 6 mois après greffe, même si une dégénérescence du tissu est observée au centre du greffon.

Nous poursuivons ces études afin d'améliorer la qualité des greffons notamment par l'injection d'hormones humaines à la souris receveuse.

Effets immunotoxiques des hydrocarbures aromatiques polycycliques

Étude des effets génotoxiques et immunotoxiques des hydrocarbures aromatiques polycycliques dans les lymphocytes humains : identification de biomarqueurs géniques d'exposition à ces contaminants

Pr Lydie SPARFEL, Université de Rennes 1, Irset UMR Inserm 1085, Rennes

Dr Elisa Boutet, Toxalim UMR 1331 Inra-INP-UPS, Université Paul Sabatier, Toulouse

*Projet de recherche de 2014 à 2018 -
Financement : 163.659 € (Itmo Cancer) -
Contact : lydie.sparfel@univ-rennes1.fr*

Mots-clés : hydrocarbure aromatique polycyclique, benzo[*a*]pyrène, lymphocyte T, exposition *in vitro*, génotoxicité, immunotoxicité, cancers, mélanges

Les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) appartiennent à une famille de composés organiques très répandus. Ils sont principalement générés pendant la combustion incomplète des matières organiques. Ils peuvent avoir une origine naturelle (feux de forêts, éruptions volcaniques), mais ont surtout une origine anthropique impliquant des processus industriels ou urbains comme les combustions de pétrole et de charbon, les incinérations de déchets ou le fonctionnement des moteurs à essence et diesel. Ils sont aussi présents dans la fumée de tabac et dans les produits alimentaires grillés ou fumés. Du fait de cette présence ubiquiste, les expositions humaines aux HAP sont non seulement d'origine professionnelle mais aussi d'origine domestique, notamment *via* l'alimentation ou la pollution de l'air.

Les effets des HAP sur la santé

Des études épidémiologiques sur l'exposition professionnelle aux HAP ont mis en évidence un risque accru de survenue de cancers du poumon chez les travailleurs exposés aux fumées de goudron ou chez les ouvriers des cokeries, de cancers cutanés liés aux travaux de la

gazéification du charbon ou à la distillation de la houille et de cancers de la vessie chez les travailleurs des unités de production d'aluminium⁸⁰. Ainsi, parmi les HAP : le benzo[a]pyrène (B[a]P) est reconnu cancérigène avéré pour l'homme⁸¹; le dibenz[a,h]anthracène (DB[a,h]A) cancérigène probable⁸², le chrysène (Chr) cancérigène possible⁸³. Les autres effets des HAP sur la santé humaine, cardiovasculaires, reprotoxiques ou immunosuppresseurs, ne sont que partiellement connus et ont surtout été documentés à partir d'études expérimentales chez l'animal.



Illustration 10 : La pollution de l'air (Source : Getty images)

L'homme est généralement exposé, non pas à un seul HAP, mais à des mélanges d'HAP. L'évaluation du risque cancérigène induit par une exposition aux mélanges d'HAP s'appuie, traditionnellement, sur un HAP de référence : le B[a]P⁸⁴ dont le potentiel toxique est pris pour unité. Cependant, de nombreuses incertitudes persistent du fait d'éventuelles interactions pouvant conduire à des effets synergiques ou antagonistes entre différents HAP présents dans un mélange.

Les lymphocytes : cellules clés de l'immunité

La toxicité des HAP sur le système immunitaire pourrait contribuer à leurs effets néfastes sur la santé humaine. En effet, ce système, en nous

protégeant des agressions extérieures, est en première ligne face à une exposition à des contaminants environnementaux. Son affaiblissement est aujourd'hui largement reconnu quant au développement de nombreuses pathologies liées à l'environnement, notamment les cancers. Des effets immunotoxiques des HAP ont été décrits dans des modèles animaux, rapportant des altérations de l'immunité. Si ces modèles sont pertinents pour l'étude en Immunologie, il est aussi clairement établi que la transposition à l'homme de ces données expérimentales est incertaine.

Le projet de recherche : TOXLYMIX

Dans la mesure où le lymphocyte est une cible importante de la toxicité des contaminants environnementaux dont la dérégulation participe à de nombreux troubles, le projet TOXLYMIX propose de renforcer les connaissances sur les effets génotoxiques et immunotoxiques d'une exposition aux HAP et sur l'identification des mécanismes mis en jeu, dans un modèle de lymphocytes T humains normaux. Chez l'homme, l'exposition aux HAP se traduit par la présence de nombreux adduits à l'ADN dans les lymphocytes, associée à un risque de développement de certains cancers. De plus, les expositions professionnelles au coke et aux bitumes entraînent une diminution de la prolifération des lymphocytes T et celles aux fumées de feu de bois produisent des changements dans les populations lymphocytaires. L'utilisation de cultures primaires de lymphocyte T humains peut se révéler utile pour mieux comprendre la régulation par les HAP de la réponse immune et proposer de nouveaux biomarqueurs d'exposition à ces contaminants environnementaux.

Méthodologie

Les lymphocytes étant facilement accessibles par simple ponction sanguine, des expériences ont été réalisées *in vitro* sur différentes cultures primaires indépendantes de lymphocytes T humains, issus de concentrés leuco-

⁸⁰ Tableaux 16bis et 36bis des maladies professionnelles.

⁸¹ Groupe 1, CIRC.

⁸² Groupe 2a, CIRC.

⁸³ Groupe 2b, CIRC.

⁸⁴ Cette famille regroupe plus d'une centaine de HAP identifiés, qui ont la particularité d'être présents dans l'environnement sous forme de mélanges plus ou moins complexes, difficiles à caractériser et à mesurer.

plaquettaires⁸⁵. La caractérisation des effets génotoxiques du B[a]P, seul et en mélange binaire avec un autre HAP, a été réalisée en mesurant les adduits et les dommages à l'ADN. Les profils d'expression génique ont été analysés à l'aide d'une approche transcriptomique pangénomique sans *a priori*.

Résultats

Les résultats obtenus révèlent les effets génotoxiques du B[a]P dans les lymphocytes T humains. Ces effets sont liés à la production d'adduits à l'ADN dérivés du B[a]P et à la survenue de dommages ; la présence d'autres HAP tels que le DB[a,h]A ou le Chr en mélange binaire avec le B[a]P est capable de moduler cette production d'adduits. De manière intéressante, la survenue de dommages à l'ADN est suivie de l'apparition de mutations sans altération de la viabilité cellulaire dans ce modèle. Ces résultats décrivent pour la première fois le caractère mutagène du B[a]P dans les lymphocytes T humains en culture primaire, renforçant le lien récemment rapporté entre exposition aux HAP et survenue de lymphomes. Parallèlement, les résultats de l'analyse globale transcriptomique des lymphocytes exposés au B[a]P permettent de disposer d'un certain nombre de gènes cibles du HAP et d'aborder les bases moléculaires de ses effets toxiques vis-à-vis du lymphocyte. En identifiant un certain nombre de signatures géniques liées à une altération de la migration lymphocytaire, ils révèlent un nouveau mécanisme potentiel d'immunotoxicité du B[a]P. Au total, ce travail identifie les lymphocytes T humains normaux comme un bon modèle pour étudier les effets génotoxiques et immunotoxiques des HAP et prédire les problèmes de santé publique liés à l'exposition à ces contaminants.

Publications :

Benzo[a]pyrene-induced DNA damage associated with mutagenesis in primary human activated T lymphocytes. Marie Liamin, Elisa Boutet-Robinet, Emilien L. Jamin, Morgane Fernier, Laure Khoury, Benjamin Kopp, Eric Le Ferrec, Julien Vignard, Marc Audebert, Lydie Sparfel. *Biochem. Pharmacol.*, 137: 113-124 – 2017

Toxicogenomic signature of human T lymphocytes exposed to benzo[a]pyrene. Marie Liamin, Héléne Le Mentec, Bertrand Evvard, Frédéric Chalmel, Laurence Huc, Elisa Boutet-Robinet, Eric Le Ferrec, Lydie Sparfel, *Biochem. Pharmacol.*



Les hydrocarbures aromatiques polycycliques : classifications

	Polluants prioritaires (EPA)	Cancérogènes (CIRC)
Benzo(a)pyrène	x	1
Cyclopenta(c,d)pyrène		2A
Dibenzo(a,h)anthracène	x	2A
Dibenzo(a,i)pyrène		2A
Benz(j)aceanthrylène		2B
Benz(a)anthracène	x	2B
Benzo(b)fluoranthène	x	2B
Benzo(j)fluoranthène		2B
Benzo(k)fluoranthène	x	2B
Benzo(c)phenanthrène		2B
Chrysène	x	2B
Dibenzo(a,h)pyrène		2B
Dibenzo(a,i)pyrène		2B
Indéno(1,2,3,c,d)pyrène	x	2B
5-méthylchrysène		2B
Benzo(g,h,i)pérylène	x	3
Anthracène	x	3
Acénaphène	x	3
Acénaphthylène	x	
Fluoranthène	x	3
Flurorène	x	3
Naphtalène	x	
Phénanthrène	x	3
Pyrène	x	3

⁸⁵ Provenant de l'Établissement Français du Sang, Rennes.

Vésicules extracellulaires et polluants environnementaux

Les vésicules extracellulaires, nouveaux biomarqueurs précoces d'un excès de risque de cancers suite à une exposition à des polluants de l'environnement

Odile SERGENT, IRSET, UMR Inserm 1085, Université de Rennes 1

Arnaud Bondon, ISCR, UMR CNRS 6226, Université de Rennes 1

*Étude de faisabilité en cours depuis 2016 –
Financement : 49.972 € (Itmo Cancer) –
Contact : odile.sergent@univ-rennes1.fr*

Mots-clés : hydrocarbures aromatiques polycycliques, benzo[a]pyrène, benz(a)anthracène, dibenzo[a,h]anthracène, pyrène, polluants de l'environnement, vésicules extracellulaires, hépatocytes, cellules endothéliales, biomarqueurs, cancer, foie, hépatocarcinome, cytotoxicité, métabolisme, mort cellulaire, apoptose, étude faisabilité

Parmi les composés chimiques de la famille des Hydrocarbures Aromatiques Polycycliques (HAP), seize sont considérés comme prioritaires par l'EPA et classés par le CIRC en fonction des risques de développement de cancers chez l'homme tels le benzo(a)pyrène⁸⁶ (cancérogène certain), le dibenzo(a,h)anthracène⁸⁷ (cancérogène probable) ou encore le chrysène⁸⁸ (cancérogène possible). Émis par des processus de combustion, ces composés sont très présents dans les secteurs urbains et résidentiels (64% de la pollution de l'air⁸⁹). En outre, par leur caractère lipophile⁹⁰, ils peuvent s'accumuler dans la chaîne alimentaire et donc contaminer l'homme par l'ingestion d'aliments comme le

poisson, la viande, les œufs et les produits laitiers.

Si les sources d'exposition aux HAP sont diverses et simultanées, quasiment inévitables dans les secteurs urbains et résidentiels, la voie majoritaire d'exposition (selon l'EFSA) est l'alimentation pour un non-fumeur.

Les cancers du foie

Le foie est un organe vital qui, par ses fonctions d'épuration⁹¹, joue un rôle clé dans l'organisme. Environ 8.200 nouveaux cas de cancer du foie apparaissent chaque année en France⁹², dont 80% touchent des hommes. Le cancer du foie se classe parmi les cancers les plus agressifs. Le plus fréquent est l'hépatocarcinome ; il se développe à partir des hépatocytes (cellules les plus répandues dans le foie) dont la mort par apoptose⁹³ peut entraîner le développement secondaire de tumeurs⁹⁴ dans le foie.

Or, les composés chimiques de la famille des HAP sont capables de déclencher la mort cellulaire par apoptose par différents mécanismes⁹⁵ ; ils constituent donc un facteur de risque précoce de développement de cancer du foie.

Les biomarqueurs de mort cellulaire

Pour permettre une évaluation précoce du risque et de l'exposition, les biomarqueurs de mort cellulaire ne sont pas aujourd'hui suffisamment sensibles, fiables ou spécifiques du foie. Toutefois, des études récentes soulignent l'intérêt potentiel des vésicules extracellulaires, susceptibles d'être libérées par des cellules agressées. En effet, ces vésicules (libérées dans le milieu extracellulaire) peuvent présenter des

⁸⁶ Groupe 1.

⁸⁷ Groupe 2a.

⁸⁸ Groupe 2b.

⁸⁹ Les données du CITEPA pour l'année 2015 prennent en compte la combustion des appareils de chauffage (ex. chaudières, inserts) et les feux ouverts de déchets verts et autres. À ces émissions, s'ajoutent celles des voitures particulières diesel : 8,1%.

⁹⁰ Soluble dans les graisses.

⁹¹ Ex. fabriquer la bile qui aide à la digestion des graisses, stocker le glucose, filtrer le sang, éliminer les toxines qui peuvent être absorbées en mangeant ou en buvant.

⁹² Source : Institut National du Cancer, *Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France en 2017*.

⁹³ Autodestruction d'une cellule en réponse à un signal.

⁹⁴ Selon un mécanisme de prolifération compensatoire.

⁹⁵ Ex. activation de la protéine p53 (suite aux altérations de l'ADN), altérations mitochondriales, remodelage de la membrane plasmique, déstabilisation des membranes lysosomales.

caractéristiques physico-chimiques spécifiques de l'agression ; elles sont susceptibles d'être présentes dans les fluides biologiques (ex. sang, urine, salive), ce qui en fait des biomarqueurs potentiels, peu invasifs, de toxicité hépatique.

Dans ce contexte, il a ainsi été montré que certaines des protéines identifiées dans ces vésicules extracellulaires sont connues pour participer à des processus de métabolisme des xénobiotiques⁹⁶, confirmant leur intérêt certain dans l'étude de la toxicité induite par des contaminants environnementaux.

Le projet de recherche : EXOCELL

Le but de cette étude est donc de mettre en évidence une libération de vésicules extracellulaires, sous l'influence de composés chimiques de la famille des HAP et d'identifier une signature biochimique et/ou biophysique, caractéristique du risque de développement de cancers.

Méthodologie

Le projet peut se décliner en deux volets :

1. Étude des niveaux de production des vésicules extracellulaires par les cellules exposées⁹⁷ aux différents polluants de la famille des HAPs (avec ou sans mort des hépatocytes) ;
2. Détermination des modifications biochimiques et biophysiques de ces vésicules sous l'effet des polluants.

Résultats

Les travaux se sont concentrés sur différents HAP, choisis en fonction de leur classement au CIRC, leur présence dans l'alimentation et leur affinité pour une protéine fortement impliquée dans leur bioactivation, l'AhR (Aryl hydrocarbon Receptor) : le benzo(a)pyrène, le benz(a)anthracène, le dibenzo(a,h)anthracène et le pyrène. Nous avons étudié la production de vésicules extracellulaires par les hépatocytes et les cellules endothéliales. L'hypothèse est que les hépatocytes peuvent activer les cellules

endothéliales dans le foie pour une production accrue de vésicules extracellulaires.

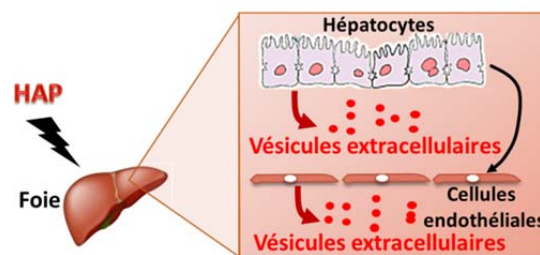


Illustration 11 : Effet des HAP sur la production de vésicules extracellulaires par le foie (Source : Odile Sergent)

Nos travaux indiquent que le benzo(a)pyrène, le dibenzo(a,h)anthracène et le pyrène sont capables d'augmenter la libération des vésicules extracellulaires par les hépatocytes avec le déclenchement en parallèle d'une mort par apoptose de faible intensité. Or ce type de mort, s'il est répété dans le temps, est favorable au développement ultérieur de tumeurs dans le foie. Dans les cellules endothéliales, tous les HAP testés, excepté le pyrène, entraînent également une élévation de la production de ces vésicules. De plus, des variations dans le contenu protéique et lipidique ainsi que de fluidité membranaire sont mises en évidence sous l'influence des HAP. Enfin, les mécanismes participant au déclenchement de la mort des hépatocytes (bioactivation des HAP, stress membranaire), sont aussi ceux impliqués dans la libération de ces vésicules extracellulaires. Tout ceci suggère que les vésicules extracellulaires seraient de bons biomarqueurs précoces de risque de développement de tumeurs hépatiques.

⁹⁶ Substance étrangère présente dans un organisme vivant (du grec *xenos*, étranger, et *bios*, vie).

⁹⁷ Hépatocytes et cellules endothéliales sinusoidales.

Abréviations utilisées

3G, Troisième génération de normes de téléphonie mobile

ADEME, Agence de l'Environnement et de la Maîtrise d'Énergie

ADN, Acide désoxyribonucléique (molécule support de l'information génétique)

Anses, Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

ARN, Acide ribonucléique (molécule biologique)

Aviesan, Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé

BaP, Benzo[a]pyrène

CANJEM, De l'anglais "canadian Occupational exposure Information System" (matrice emploi exposition spécifique du Canada)

CATI, De l'anglais, "Computed Assisted Telephonic Interview" (type d'entretien téléphonique)

CEM, Champs électromagnétiques

CEM-ELF, Champs électromagnétiques de l'extrêmement basse fréquence

CEM-RF, Champs électromagnétiques de radiofréquences

Chr, Chrysène

CIRC, Centre international de Recherche sur le Cancer

CITEPA, Centre Interprofessionnel Technique d'Études de la Pollution Atmosphérique

CRAM, Caisse régionale d'Assurance Maladie

CSG, Cellule souche germinale

CYP, Cytochrome P

DARES, Direction de l'animation de la recherche, des études et de la statistique (Ministère du travail)

DAS, Débit d'absorption spécifique

DB[a,h]A, Dibenz[a,h]anthracène

DECT, De l'anglais "Digital enhanced cordless telecommunications" (téléphone sans fil)

EBF, Extrêmement basse fréquence

EFSA, European Food Safety Authority

EPA, Environmental Protection Agency, États-Unis

EPSEAL, Étude participative en santé environnement ancrée localement (ex. FOS-EPSEAL)

FINJEM, De l'anglais "Finnish Information System on Occupational exposure" (matrice emploi exposition spécifique de la Finlande)

GEOCAP, Géolocalisation des Cancers Pédiatriques

GPMM, Grand Port Maritime de Marseille

GSM, De l'anglais "Global System for Mobile Communications" (standard de communication de téléphone mobile)

GWAS, De l'anglais "Genome Wide Association Study" (étude d'association pangénomique)

HAP, Hydrocarbures aromatiques polycycliques

HR, De l'anglais "Hazard ratio"

IC, Intervalle de confiance

ICM, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière

INCa, Institut national du cancer

INRS, Institut national de recherche et de sécurité

INSEE, Institut national de la statistique et des études économiques

InVS, Institut national de Veille sanitaire (aujourd'hui Santé Publique France)

Itmo, Institut Thématique Multi Organismes (de l'Alliance Aviesan)

LAL, Leucémie aigue lymphoblastique

LNH, Lymphome non-hodgkinien

MEE, Matrice emploi exposition

OMS, Organisation mondiale de la Santé

PNR EST, Programme national de recherche en Environnement-Santé-Travail

Rah, Récepteur aux hydrocarbures

REVELA 13, Observatoire des cancers du Rein, de la Vessie et des Leucémies Aigues chez l'adulte dans le département des Bouches-du-Rhône

RF, Radiofréquences

RNCE, Registre National des Cancers de l'Enfant

RNHE, Registre National des Hémopathies malignes de l'Enfant

RNIPP, Répertoire national d'identification des personnes physiques

RNTSE, Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant

SUMER, Surveillance médicale des expositions des salariés aux risques professionnels (enquête nationale)

TEF, Facteur d'équivalence toxique

Table des illustrations

Illustration 1 : Évolution de l'incidence estimée de l'ensemble des cancers selon le sexe de 1980 à 2012 – Nombre de cas (Source : HCL/Francim/Invs/INCa – Traitement : INCa - lesdonnees.e-cancer.fr – 2016).....	5
Illustration 2 : Les particules en suspension dans l'air sont considérées comme cancérogènes par le CIRC	6
Illustration 3 : Identification des mutations somatiques du cancer de l'ovaire, ex. macrodissection....	7
Illustration 4 : Part des habitants préoccupés par la pollution dans leur environnement local et son lien avec la santé en % des répondants	13
Illustration 5 : L'exposition résidentielle des enfants (Auteur : Geneviève Van Maele-Fabry – Droits réservés).....	17
Illustration 6 : Évaluation des risques sanitaires liés au travail de nuit (Anses éditions, juin 2016).....	22
Illustration 7 : L'exposition professionnelle (Source : Getty images).....	23
Illustration 8 : Modèle biologique <i>C. elegans</i> (Auteur : Catherine Lecompte, IRSN)	26
Illustration 9 : Greffon humain 6 mois après xénogreffe de la biopsie testiculaire dans un testicule de souris immunodéficiente présentant des tubules avec une différenciation jusqu'au stade méiotique (Auteurs : Bruno Lassalle – Pierre Fouchet)	28
Illustration 10 : La pollution de l'air (Source : Getty images).....	30
Illustration 11 : Effet des HAP sur la production de vésicules extracellulaires par le foie (Source : Odile Sergent)	33

Mentions légales

Ce numéro des *Cahiers de la Recherche* a été réalisé par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) dans le cadre de l'animation et de la valorisation du Programme National de Recherche en Environnement-Santé-Travail (PNR EST).

Ont contribué à ce numéro

Barbara Allen, Virginia Tech University - **Barbara Charbotel**, Université Claude Bernard Lyon 1 - **Jacqueline Clavel**, Inserm U1153 - **Pierre Fouchet**, CEA - **Pascal Guénel**, Inserm CESP UMR-S1018 - **Catherine Lecomte**, IRSN - **Claire Marant-Micallef**, Centre International de Recherche sur le Cancer - **Odile Sergent**, UMR Inserm 1085 - **Isabelle Soerjomataram**, Centre International de Recherche sur le Cancer - **Lydie Sparfel**, Université de Rennes 1 - **Geneviève Van Maele-Fabry**, Université catholique de Louvain -

Remerciements

Nous remercions l'ensemble des contributeurs, et plus particulièrement Muriel Altabef (Aviesan), Marthe-Louise Boye, Agnès Brion, Paulina Cervantès, Christine Chomienne (Aviesan, INCa), Dominique Colin, Fabrice Coutureau-Vicaire, Armelle Degeorges, Carine Delrieu (Inserm), Christine Druesne, Laëtitia Dubois, Aude Guérin, Sophie Guitton, Norbert Ifrah (INCa), Sylvie Kherouf, Fanny Kouguere, Delphine Lascar, Gérard Lasfargues, Ivan Le Gallo, Céline Leterq, Yves Lévy (Inserm, Aviesan), Alima Marie, Frieda Ngoué, Aurélie Pajon, Éléna Séité, Nathalie Thieriet, Anne Tilloy

Directeur de la publication :

Roger GENET (Directeur général, Anses)

Conception et réalisation :

Nathalie RUAUX (Direction financement Recherche et Veille scientifique, Anses)

Suivez l'actualité de l'Agence sur les réseaux sociaux



@Anses_fr



<https://www.linkedin.com/company/french-agency-for-food-environmental-and-occupational-health-&-safety-anses->

Archives ouvertes

HAL-Anses est la plateforme d'auto-archivage permettant le dépôt et la consultation de l'ensemble de la production scientifique des chercheurs et des évaluateurs scientifiques de l'Anses (hors avis).

Découvrez la collection des *Cahiers de la Recherche* sur la plateforme d'archive ouverte HAL-Anses !

The screenshot shows the HAL-Anses website interface. At the top, there are navigation links for 'CCSD', 'HAL', 'Epubsconf.org', 'Sciencesconf.org', and 'Support'. Below this is the 'LES CAHIERS DE LA RECHERCHE' logo, which includes the text 'Santé, Environnement, Travail'. There are also logos for 'PROFESSEUR HAL' and a colorful circular logo. The main navigation bar includes 'Page d'accueil', 'Consultation', 'Recherche', and 'Site internet'. The 'ACTUALITÉS' section features an article titled 'RÉSISTANCES ET MÉTHODES ALTERNATIVES' dated 28/12/17, with a summary of its content. Below the article is a paragraph explaining the collection's purpose. To the right, there is a 'RECHERCHE' section with a search bar and a 'MOTS CLÉS' section listing various scientific terms like 'Pesticide', 'Exposition', 'Cancer', etc. At the bottom of the screenshot, the URL https://hal-anses.archives-ouvertes.fr/CAHIERS_DE_LA_RECHERCHE is displayed.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL est destinée au dépôt et à la diffusion d'articles scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.






aviesan

alliance nationale
pour les sciences de la vie et de la santé



Agence nationale de sécurité sanitaire
de l'alimentation, de l'environnement et du travail
14 rue Pierre et Marie Curie
94701 Maisons-Alfort Cedex
www.anses.fr  @Anses_fr