Polluants organiques persistants et cancers hormono-sensibles

Nicolas Chevalier

▶ **To cite this version:**

Nicolas Chevalier. Polluants organiques persistants et cancers hormono-sensibles : Analyse des effets des perturbateurs endocriniens sur l'agressivité de cellules tumorales hormono-sensibles par vidéoimagerie. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2019, Les perturbateurs endocriniens, 13, pp.20-22. anses-02445293

HAL Id: anses-02445293

https://anses.hal.science/anses-02445293

Submitted on 14 Feb 2020

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.

Polluants organiques persistants et cancers hormono-sensibles

Analyse des effets des perturbateurs endocriniens sur l'agressivité de cellules tumorales hormono-sensibles par vidéoimagerie

Nicolas CHEVALIER, Inserm U1065 et département d'Endocrinologie, CHU de Nice

Stéphan Clavel, Aurélie Charazac et Frédéric Bost, C3M, Inserm U1065, Équipe 5, Nice / **Charlotte Hinault-Boyer**, Inserm U1065 et Laboratoire de Biochimie, CHU de Nice

Étude en cours depuis 2017 (durée : 26 mois) – Financement : 50.000 € - Contact : chevalier.n@chu-nice.fr

Mots-clés : perturbateur endocrinien, polluant organique persistant, polychlorobiphényles, PCB, composé organochloré, pesticide, dioxine, DDT, DDE, aldrine, hexachlorobenzène, exposition chronique, interaction, androgène, œstrogène, hormone, hormone stéroïde, récepteur, tumeur hormonodépendante, cancer, prostate, sein, métastase, cellule tumorale, transduction, apoptose, carcinogénèse, métabolisme, étiologie, hyperplasie, toxicité, toxicologie, vidéomicroscopie, criblage haut débit, fluorescence, chimiotactisme

Les polluants organiques persistants (ou POP en abrégé) se dégradent lentement dans l'environnement. Selon la Convention de Stocklom[55] qui vise à interdire certains de ces produits, ils sont persistants, bioaccumulables, toxiques et mobiles. Certains de ces polluants, ayant une activité hormono-mimétique, suscitent des inquiétudes liées notamment à la survenue et à la progression de cancers hormono-sensibles (ex. thyroïde, prostate, testicule, sein, ovaire). Mais leur dangerosité reste difficile à évaluer.

Les obstacles méthodologiques

Annuellement, le nombre de molécules mises sur le marché avoisine le millier. Il est donc inenvisageable d'effectuer des études épidémiologiques, permettant d'évaluer la toxicité, chez l'homme, de l'ensemble des nouvelles molécules. Parallèlement, des études de toxicité peuvent être conduites chez l'animal (ex. larve de xénope, poisson zèbre, rongeur). Toutefois, les résultats produits sont, le plus souvent, difficilement transposables à l'homme[56] ; ils ne peuvent donc pas faire l'objet, en soi, d'une validation par les organismes sanitaires nationaux ou internationaux. Ces obstacles méthodologiques compliquent considérablement l'étude d'une exposition chronique aux POPs et retardent donc la mise en place des politiques publiques au sujet de la commercialisation de ces composés potentiellement cancérogènes.

Les cancers hormono-sensibles

L'importance de la signalisation hormonale dans la survenue et la progression des cancers de la prostate, du sein et du testicule suscitent des craintes concernant les effets des POPs dans ces cancers :

- Les androgènes, les oestrogènes et d'autres hormones stéroïdiennes jouent un rôle important dans l'étiologie, la progression et le traitement du cancer de la prostate.
- Le rôle des oestrogènes dans le cancer du sein est largement documenté et fait l'objet de nombreuses publications scientifiques ;
- L'absence de modèle animal du cancer du testicule constitue un frein majeur à la compréhension des mécanismes physiopathologiques. Cependant, des études réalisées chez l'homme soulignent également le rôle des oestrogènes dans la régulation de la prolifération cellulaire.

Bien que le rôle de certains POPs dans l'incidence de cancers hormono-sensibles fassent actuellement l'objet de nombreux travaux, leurs effets sur la croissance tumorale

[55] Entrée en vigueur le 17 mai 2004.

[56] Systèmes de métabolisation différents, fenêtres de vulnérabilité non strictement superposables.

et sur la formation de métastases restent encore largement méconnus. La métastase correspond à l'envahissement, par les cellules tumorales, des organes et tissus au-delà du site primaire de la tumeur et à la formation de nouvelles tumeurs. Ce processus participe, de manière importante, à la complexité des cancers et, surtout, à la difficulté de prédire et de traiter ces métastases.

Dans ce contexte d'incertitudes sur le rôle exact des POPs, un enjeu scientifique majeur est donc de pouvoir fournir des outils pertinents permettant une analyse prédictive (en amont) du risque sanitaire, notamment cancérogène de ces molécules.

Le projet de recherche : IncuPE

Actuellement, d'importants efforts financiers sont consentis, au niveau international, pour développer des plateformes de tests permettant de déterminer les effets sur la santé humaine, de nouveaux composés présents dans notre environnement[57]. Ces programmes développent des outils d'analyse toxicologique facilitant la prise de décision législative des organismes de santé publique afin de protéger *in fine* la santé humaine. Dans ce contexte, l'objectif du projet IncuPE est de développer un outil d'analyse « haut débit » permettant d'évaluer les effets des POPs sur les capacités migratoires, invasives et prolifératives des cellules tumorales humaines hormono-sensibles.

Les effets d'une dizaine de composés seront étudiés *in vitro* sur des lignées tumorales humaines. Figurent, parmi ces composés qui appartiennent à des familles de polluants répertoriés par l'Anses, l'ECHA et sont inscrits pour certains à la SNPE 2015-2019 :

- Le DDT et son métabolite le DDE, l'aldrine et l'hexachlorobenzène (organochlorés) ;
- Le PFOS et le PFOA (perfluorés) ;
- La TCDD (dioxine) ;
- Les PCB 11, 44 et 153 (polychlorobiphényles).

Méthodologie

Un protocole de recherche hospitalier multicentrique, mis en place sur une cohorte de 200 patients présentant une obésité massive, a permis d'évaluer la cinétique de relargage d'une quarantaine de composés de type POP, après chirurgie bariatrique. À partir de ces données toxicologiques, notre objectif est de réaliser une classification des POPs en fonction de leur potentiels effets pro-métastatiques, afin de prédire le risque associé pour la santé humaine en fonction des doses réellement observées dans la population générale.

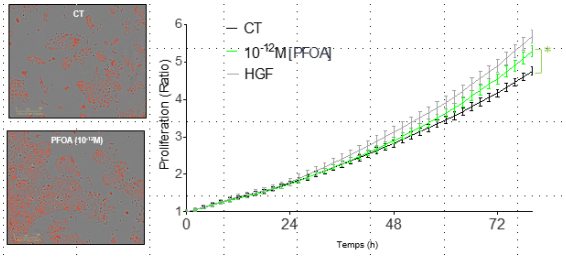

Illustration 12 : Essai de prolifération Incucyte (DU 145)

Cette stratégie repose sur l'utilisation du dispositif de vidéomicroscopie « IncuCyte ». Ce système, disponible dans le centre de recherche « C3M, U1065 » permet d'obtenir, en temps réel, des images haute définition (transmission & fluorescence) de divers processus cellulaires comme la prolifération, l'apoptose, la survie, la migration et l'invasion cellulaire. Couplé à un système de traitement d'image intégré, ce système permet d'obtenir rapidement, des données quantitatives non biaisées. De plus, le format d'analyse est compatible avec un criblage « haut/moyen

[57] Ex. "*National Toxicology Program for the 21st Century*" (Tox21) : https://ntp.niehs.nih.gov/results/tox21/index.html

débit »[58] indispensable à l'étude des POPs : gamme de dose, effet cocktail, dose réponse, cinétique temporelle, etc.

Des résultats préliminaires nous ont permis de valider cette méthode, notamment sur la migration individuelle et collective des cellules tumorales. Ceci va nous permettre maintenant de cribler des dizaines d'autres molécules sur différents types cellulaires 2D. L'une des retombées potentielles est son utilisation en tant que screen à haut débit sur des modèles cellulaires 3D (organoïdes, tumoroïdes), plus pertinents en termes de transposabilité.

[58] Plaques 24/48/96 puits.