



HAL
open science

Le cancer du poumon chez les femmes non-fumeuses

Loredana Radoï

► **To cite this version:**

Loredana Radoï. Le cancer du poumon chez les femmes non-fumeuses : Approche Exposome pour l'identification de causes environnementales du Cancer du Poumon chez les femmes non-fumeuses. Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2023, 22, pp.12-14. anses-04540423

HAL Id: anses-04540423

<https://anses.hal.science/anses-04540423>

Submitted on 15 Apr 2024

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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - NoDerivatives 4.0 International License

Le cancer du poumon chez les femmes non-fumeuses

Approche Exposome pour l'identification de causes environnementales du Cancer du Poumon chez les femmes non-fumeuses

Loredana RADOI, CESP, Inserm U1018, Villejuif

Équipes partenaires : **Sonia Dagnino**, Imperial College, Londres, Royaume-Uni (co-porteur du projet) – **Yann Guiton**, Inrae, Oniris-Laberca, Nantes

Projet de recherche en cours depuis 2022 (durée : 36 mois) – Financement Itmo Cancer : 199.884 € – Contact : loredana.radoi@inserm.fr

Mots-clés : cancer, poumon, femme, non fumeur, cohorte, facteur risque, marqueur, signalisation, épigénétique, métabolomique, carcinogénèse

Selon les dernières statistiques de l'INCa, le cancer du poumon se situe au 3^{ème} rang des cancers les plus fréquents chez la femme et représente la 2^{ème} cause de décès par cancer²⁹. Alors que son incidence a légèrement diminué chez l'homme, entre 2010 et 2023, elle a fortement augmenté chez la femme : + 4,3% par an. Cette évolution du cancer du poumon s'explique en partie par l'augmentation du tabagisme dans la population féminine, mais pose d'autant plus question que ce cancer est en nette augmentation chez les non-fumeurs depuis quelques décennies, notamment les femmes non-fumeuses. Outre le tabagisme (actif et passif), quels sont les autres facteurs de risque ?

Les facteurs de risque

La pollution de l'air extérieur par les particules (PM_{2,5} et PM₁₀) a été classée comme cancérigène certain pour l'homme par le CIRC (groupe 1) en octobre 2013. Mais, il existe aussi des polluants de l'air intérieur comme le radon, les produits d'entretien et les fumées de

cuisine et de chauffage susceptibles de contribuer à la carcinogénèse. À côté des activités domestiques, Claire Marant-Micallef estime que 2,6% des cancers du poumon chez les femmes sont attribuables à des expositions professionnelles aux agents reconnus comme cancérigènes par le CIRC (chimiques ou non). Cependant, les études portant sur les expositions professionnelles dans les métiers prédominants chez les femmes sont rares dans la littérature. Un excès de risque de cancer du poumon a été associé au travail dans le secteur de la coiffure ou du ménage, où la population professionnelle est composée principalement de femmes.

Certains facteurs hormonaux, spécifiquement féminins, ont aussi été évoqués comme des facteurs de risque du cancer du poumon en raison de la prédominance de l'adénocarcinome chez les femmes³⁰ : liens entre les facteurs menstruels et reproductifs, la prise de traitements hormonaux, la ménopause...

Suite aux résultats contradictoires obtenus par différentes études épidémiologiques, l'ensemble de ces facteurs mérite des investigations complémentaires.

Les « Omics »

Étant donnée l'origine multifactorielle du cancer, une approche globale de type « exposome » est d'autant plus appropriée qu'elle permet d'intégrer tous les facteurs de risque et leurs interactions (effets synergique, cumulatif, antagoniste). Associé au « big data », le développement des technologies de pointe et des « Omics » a permis des avancées significatives, au cours des dix dernières

³⁰ Même chez les hommes, l'adénocarcinome est devenu le type histologique majoritaire, surplissant les carcinomes épidermoïdes, mais il reste plus fréquent chez les femmes.

Réf « *Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018* », rapport de mars 2019 de SPF, Francim et INCa.

²⁹ INCa, *Panorama des cancers en France*, édition 2023.

années, dans la compréhension de la carcinogénèse.

- **Des modifications épigénétiques**³¹ majeures sont associées au tabagisme et au cancer du poumon, notamment les méthylation de l'ADN, qui se produisent sur les cytosines (molécules constitutives des dinucléotides CpG³²). De telles signatures comprennent aussi les changements liés à l'inflammation, à la désintoxication des xénobiotiques (substances étrangères à un organisme) ou à la prolifération cellulaire. Or, la contribution potentielle des modifications épigénétiques indépendantes du tabagisme dans la cancérogenèse pulmonaire a été jusqu'à présent négligée.
- **La métabolomique** représente une autre approche émergente qui étudie l'ensemble des métabolites³³ présents dans un organe ou une cellule. Suite à des analyses comparées entre patients atteints de cancer du poumon et témoins (sujets sans cancer du poumon), elle a montré principalement des altérations dans les acides aminés (glutamine), les acides gras et les lipides, mais ces études étaient à petite échelle.

À partir des différentes signatures moléculaires recueillies, il est possible de développer une approche systémique qui intègre toutes ces informations avec des données globales (caractéristiques socio-économiques, mode de vie, expositions environnementales et professionnelles, cadre clinique, éléments de diagnostic (type histologique, stade...)) et permette ainsi de comprendre comment les expositions influencent le processus de formation d'une tumeur.

Le projet de recherche : EXPOL

La hausse du cancer du poumon chez les femmes non-fumeuses suggère que d'autres facteurs de risque (notamment d'exposition environnementale) jouent un rôle dans l'étiologie de cette maladie non transmissible. Étant donné le manque d'études centrées spécifiquement sur ce groupe de femmes, nous proposons une analyse intégrée incluant des données biologiques de plusieurs types (multi-omique) pour évaluer le risque de cancer du poumon, identifier les signatures d'exposition et de carcinogénèse précoce et, par conséquent, contribuer à mieux guider les futures stratégies de prévention.

Nous visons deux objectifs spécifiques :

1. Étudier et valider l'ensemble des facteurs de risque (exposition seule ou multiple, modes de vie, habitudes alimentaires, expositions environnementales et professionnelles, facteurs socio-économiques...) qui peuvent contribuer au développement du cancer du poumon chez les femmes non-fumeuses ;
2. Explorer les signatures moléculaires métaboliques et épigénétiques engendrées par ces expositions et le rôle de ces perturbations dans la cancérogenèse pulmonaire.

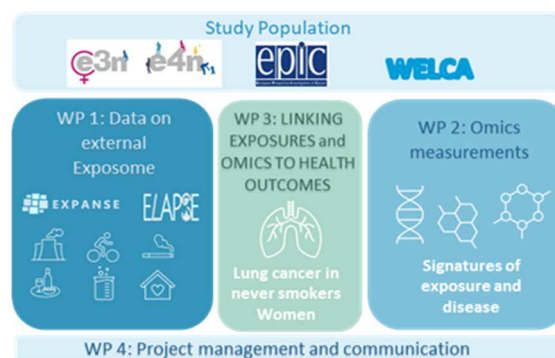


Illustration 6 : Structuration du projet EXPOL

³¹ Processus moléculaires permettant de moduler l'expression des gènes.

³² Cytosine-phosphate-Guanine.

³³ Petites molécules intermédiaires issues du métabolisme.

Méthodologie

Pour atteindre ces objectifs, nous utiliserons les données issues de la première grande étude de cohorte française sur la santé des femmes « E3n »³⁴, de l'étude cas-témoins WELCA³⁵ et de la cohorte prospective EPIC (European Investigation in Cancer and Nutrition), combinant un total de 339 femmes non-fumeuses atteintes d'un cancer du poumon et 720 femmes non-fumeuses témoins.

Nous allons acquérir des nouvelles données d'exposition externe (pollution atmosphérique, exposition aux xénobiotiques (dioxine, cadmium...), habitudes de vie et alimentaires, statut socio-économique...) et des mesures omiques (métabolomiques et épigénétiques) au sein des études E3N et WELCA et nous utiliserons les données déjà disponibles de la cohorte EPIC, obtenues dans le cadre d'autres projets.

Les données d'exposition seront obtenues grâce aux questionnaires remplis par les participantes et les mesures omiques seront effectuées sur des échantillons sanguins prélevés à l'inclusion dans les études.

Une analyse statistique approfondie sera effectuée pour établir des liens potentiels entre les expositions mesurées, la perturbation des voies de la cancérogenèse et le cancer du poumon.

Nous explorerons les voies et mécanismes moléculaires impliqués dans la réponse physiologique aux expositions externes en utilisant des approches d'intégration multi-omique et en évaluant comment les expositions et leurs empreintes physiologiques contribuent au cours de la vie au risque individuel de cancer du poumon chez les femmes non-fumeuses.

³⁴ Site internet : <https://www.e3n.fr/>

³⁵ De l'anglais, « Women epidemiology lung cancer ».