

Cancer et environnement

Nathalie Ruaux

▶ **To cite this version:**

Nathalie Ruaux. Cancer et environnement : Les Cahiers de la Recherche (Santé, Environnement, Travail). 2014. anses-01569337

HAL Id: anses-01569337

https://anses.hal.science/anses-01569337

Submitted on 26 Jul 2017

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

NOVEMBRE 2014 Édition scientifique

anses
agence nationale de sécurité sanitaire
alimentation, environnement, travail

Éditorial

À l'occasion de la conférence « Cancers et expositions environnementales » organisée fin 2011 par l'Anses, l'Institut National du cancer (INCa) et l'Institut Thématique Multi Organismes Cancer (Itmo) de l'Alliance nationale pour les sciences de la vie et de la santé (Aviesan), les organisateurs avaient publié un communiqué de presse conjoint mentionnant que, pour seulement 5 à 10 % des cancers, une cause endogène (altération génétique) est identifiée. Les autres, soit 90 à 95 % des cancers, sont liés à des causes exogènes, c'est-à-dire à l'environnement au sens large. Celui-ci inclut les modes de vie (tabac, alcool, sédentarité, habitudes de consommation alimentaire, exposition solaire…) et les expositions à des facteurs environnementaux naturels (radon…), aux agents chimiques, physiques et infectieux de l'environnement général et professionnel.

L'importance de la recherche sur les liens cancer et environnement a été mise en évidence dans les Plans cancer nationaux successifs. Ainsi, l'objectif 12 du Plan cancer 2014-2019 est intitulé « Prévenir les cancers liés au travail ou à l'environnement ». Cet objectif s'inscrit dans la continuité des deux plans précédents.

Le lien cancer-environnement est très présent dans les activités de l'Anses, la notion d'environnement étant à considérer au sens large, en prenant en compte l'exposition à travers les milieux, dans le monde professionnel et par l'alimentation ou la nutrition. Ce lien est pris en compte lors d'expertises collectives en réponse à des saisines soumises à l'Anses, lors de l'analyse de dossiers de demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM), dans le cadre de travaux sur la substitution de substances cancérogènes mutagènes reprotoxiques (CMR).

De même, au sein d'Aviesan, ce sujet est jugé important. C'est ainsi que l'Itmo cancer finance des projets de recherche dans le domaine des effets de l'exposition aux facteurs de risques environnementaux et professionnels sur le cancer dans le cadre de la mise en œuvre de l' action 12.5 du plan cancer 2014-2019, qui vise à améliorer la connaissance concernant les cancers liés aux expositions environnementales en population générale.

De cette complémentarité des approches sur le cancer, l'une à travers le prisme de l'évaluation de risque, l'autre orientée vers la recherche, est née en 2011 une collaboration entre l'Anses et l'Itmo cancer. Depuis 2011, l'Itmo cancer est ainsi devenu partenaire à part entière du Programme national de recherche Environnement Santé Travail piloté par l'Anses. Entre 2011 et 2014, cette collaboration aura permis de financer 27 projets qui se sont ajoutés aux 8 projets financés par l'INCa, qui avait initié cette collaboration en 2010, soit un total de 35 projets.

Seize d'entre eux sont présentés dans le présent numéro des *Cahiers de la recherche*. Il s'agit ainsi de montrer comment de tels projets contribuent à construire des connaissances qui seront utiles en matière d'évaluation de risques. Soulignons que ce numéro est édité à l'occasion des Rencontres scientifiques de l'Anses sur les effets des polluants chimiques sur la santé humaine, rencontres qui seront couplées à la table ronde de la conférence environnementale dédiée à l'environnement et la santé.

Marc Mortureux

Directeur Général de l'Anses

Sophie Gomez

Directrice opérationnelle Aviesan pour l'Itmo cancer
Adjointe au directeur de l'Itmo cancer

Retrouvez les Cahiers de la Recherche sur le site de l'Agence !



Avertissement à l'attention des lecteurs



Les fiches de présentation des projets de recherche reflètent les points de vue des équipes scientifiques partenaires et n'engagent ni les Ministères de tutelle ou l'Anses et les partenaires associés. Pour toute question, les contacts sont indiqués à la fin de chaque fiche.

Sommaire

Introduction 5

Les cancers liés au travail 9

Agriculture et cancer 10

Cancer broncho-pulmonaire et fumées de soudage 13

Travail de nuit et cancers du sein 16

Les cancers liés à l'environnement 19

Perturbateurs endocriniens et cancer du sein 21

Le potentiel génotoxique des amines hétérocycliques aromatiques chez l'homme 24

Fibrose hépatique : lien force mécanique et génotoxicité 26

Cancers de la prostate : liens entre les facteurs environnementaux et génétiques 28

Cancers du testicule et expositions précoces aux pesticides 30

Facteurs de risque des cancers de l'enfant : de la conception à la survenue des cancers 33

Leucémies aiguës de l'enfant : interactions gène-environnement 35

Tumeurs cérébrales chez les jeunes et téléphonie mobile 38

Rayonnement ultraviolet et hémopathies malignes de l'enfant 41

Les modèles d'évaluation et les biomarqueurs 43

Exposition aux fibres d'amiante et cancer de l'ovaire 44

L'hypersensibilité aux radiations ionisantes 46

L'aspect temporel de la relation entre exposition et cancer 48

Le cancer spontané du chien : modèle pour l'étude du lien environnement-cancer 51

Les activités de l'Anses 54

Les activités de l'Itmo Cancer 57

Les Plans nationaux 58

Glossaire 60

Mentions légales 63

La cancérogenèse

La cancérogenèse désigne le processus de formation d'un cancer. Elle comprend trois étapes :

1. **L'initiation** :

L'ADN[1] est altéré par un cancérogène génotoxique (ou mutagène), c'est-à-dire par un agent dit « initiateur » capable de modifier le nombre ou la structure génétique dans un organisme. C'est un phénomène irréversible.

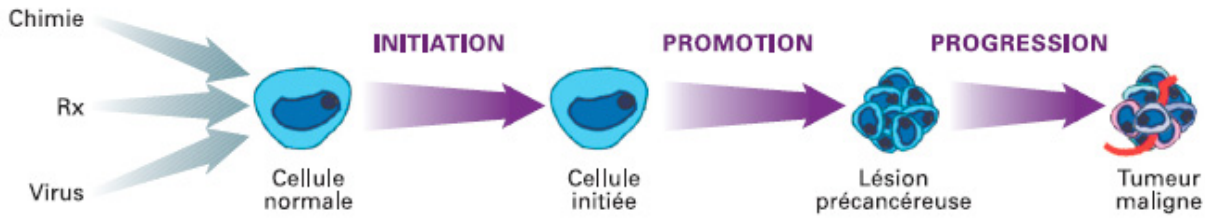
Les cellules endommagées échappent au contrôle normal de division cellulaire. Les agents génotoxiques « initiateurs » peuvent être chimiques (les plus nombreux), biologiques (ex. parasites, virus…) ou physiques (ex. radiations ionisantes, UV…).

2. **La promotion** :

Phénomène potentiellement réversible qui ne résulte pas de la modification de l'ADN (processus épigénétique). Un promoteur de carcinogenèse stimule le développement de cellules endommagées ; il agit de préférence sur certains tissus et, le plus souvent, s'il est administré de façon répétée, pendant une longue période.

3. **La progression** :

Étape finale dans le développement d'un cancer, qui devient cliniquement détectable.



(Source : Centre François Baclesse, Centre de lutte contre le cancer de Basse-Normandie)

[1] Acide désoxyribonucléique.

Introduction

Le cancer est une maladie caractérisée par une prolifération importante et anarchique de cellules anormales qui ont la capacité de détruire les tissus sains et de se disséminer dans l'organisme. Du latin *cancer* qui signifie « crabe », ce nom lui aurait été donné par Hippocrate (Ve 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 (VIIe 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 s'est attaché à quelque chose* ». De fait, le cancer peut toucher tous les organes ; il a de multiples causes, souvent cumulées, parmi lesquelles certaines expositions environnementales.

Suivant les dernières données de mortalité publiées par l'Insee, les tumeurs cancéreuses restaient en 2011 la première cause de mortalité en France. Elles sont responsables de près de 160.000 décès sur les 530.000 décès enregistrés chaque année toutes causes confondues[2]. Parmi les décès dus au cancer, 30% chez l'homme et 26% chez la femme surviennent avant l'âge de 65 ans.

Le terme de cancer désigne en fait un ensemble hétérogène de maladies dont la gravité varie beaucoup selon les cancers, leur localisation et leur stade de développement. Il existe près de 200 types de cancers différents suivant leur localisation et leurs caractéristiques histologiques. On peut distinguer deux grandes catégories :

- Les tumeurs solides cancéreuses ;
- Les cancers des lignées sanguines ou hémopathies malignes.

Quelle est la fréquence annuelle des nouveaux cas de cancer dans la population ?

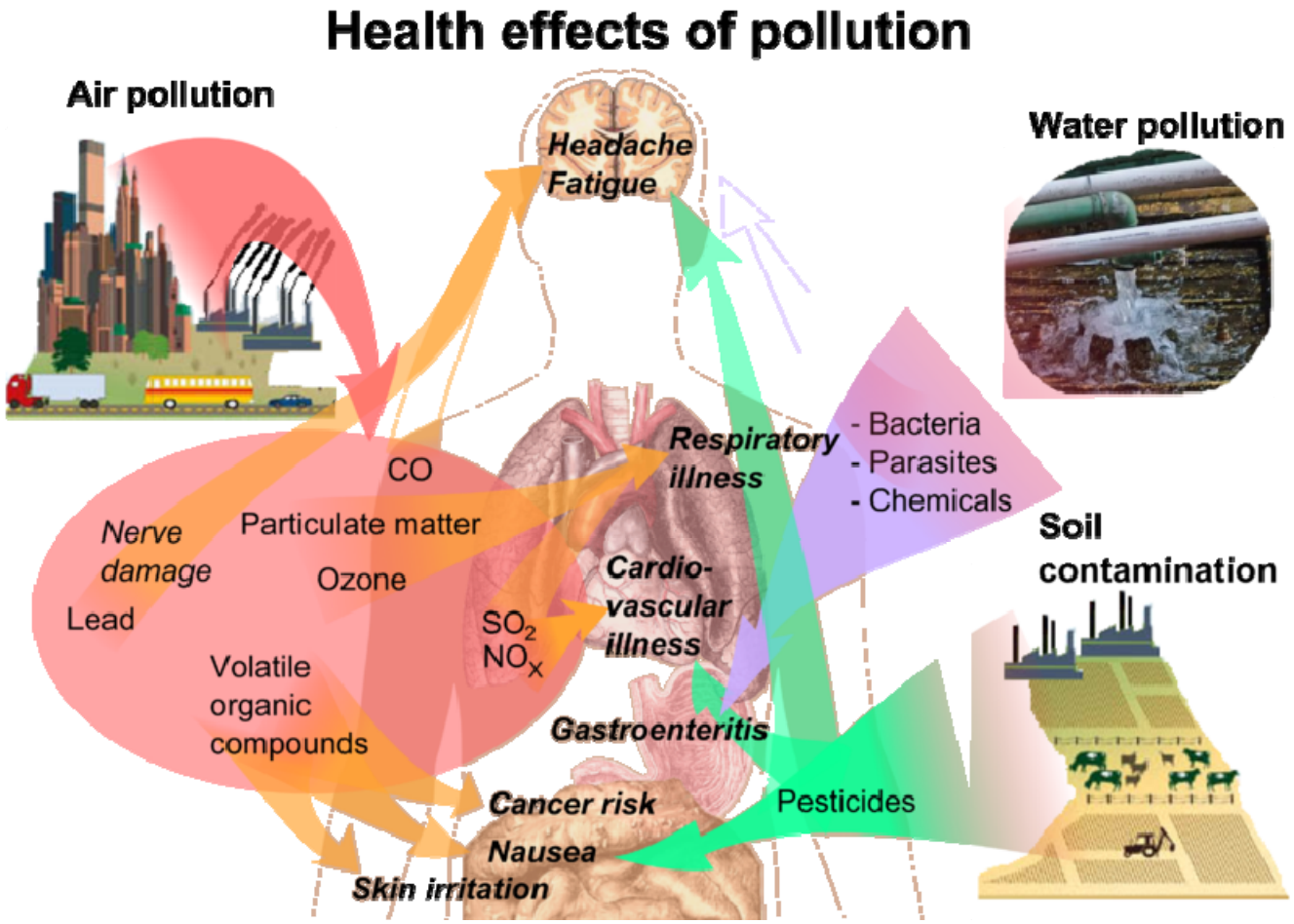
En France, en 2012, le nombre de nouvelles tumeurs solides diagnostiquées annuellement a été estimé à près de 355.000 pour les deux sexes confondus : 200.000 chez les hommes et 155.000 chez les femmes. Les trois localisations les plus fréquentes sont, chez l'homme, la prostate, le poumon (la première cause de décès), le cancer colorectal et chez la femme le sein (la première cause de décès), le cancer colorectal et le poumon. À ces tumeurs solides, il faut ajouter les hémopathies malignes (lymphomes, leucémies, etc.) qui représentent 35.000 cas supplémentaires[3]. Le nombre de cas a plus que doublé entre 1980 et 2012. Cette augmentation est due à la combinaison de trois facteurs :

- l'accroissement de la population ;
- son vieillissement (l'apparition de tumeurs devenant plus probable avec l'âge) ;
- une augmentation du risque qu'on estime à plus de 43% chez l'homme et 55% chez la femme entre 1980 et 2012 - cette augmentation du risque variant considérablement d'un cancer à un autre.

On note aussi que, outre les facteurs d'âge, de sexe et la susceptibilité génétique, il existe un certain nombre d'autres déterminants qui influent sur la survenue des cancers tels que les comportements à risque, les facteurs géographiques et environnementaux et les caractéristiques socio-économiques[4][5]. Par ailleurs, le rapport sur la

[2] Source INSEE. http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=natfps06205
[3] InVS, *Estimation Nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie I : Tumeurs solides - Estimation Nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie II: Hémopathies malignes.*
[4] http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Surveillance-epidemiologique-des-cancers/Estimations-de-l-incidence-et-de-la-mortalite/Estimations-regionales-de-l-incidence-par-cancer-2008-2010/Donnees/Donnees-regionales-par-type-de-cancer
[5] http://www.inserm.fr/espace-journalistes/inegalites-sociales-de-survenue-du-cancer-du-poumon

survie des personnes atteintes de cancer en France (1989–2007)[6] a souligné le fait que la survie des personnes atteintes de cancers varie considérablement selon la localisation cancéreuse : la survie à 10 ans varie ainsi de 1% à 93%. En outre, le rapport constate une amélioration de la survie à 5 ans pour la plupart des cancers étudiés, et cette amélioration peut être attribuée aux progrès dans le traitement de certains cancers mais aussi, pour une grande part, à un diagnostic plus précoce facilitant souvent la prise en charge.



Les effets de la pollution sur la santé (Auteur : Mikael Häggström)

Quel lien entre cancer et environnement ?

Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), 19% des cancers dans le monde seraient dus à des facteurs environnementaux. Certains de ces facteurs sont bien identifiés : amiante, radon, cadmium, arsenic, les particules en suspension dans l'air, rayons ultraviolets, certains polluants chimiques[7]… D'autres font l'objet de travaux et de recherche comme les radiofréquences, les pesticides ou les nanoparticules.

Quelques exemples illustrent ces constats. L'effet des rayonnements ionisants est connu depuis le début du vingtième siècle. L'étude de référence sur leurs effets fut le suivi des survivants aux bombardements de Hiroshima et Nagasaki, soit 86.000 personnes (pour lesquelles la dose d'exposition a été estimée). Les résultats des études ont clairement montré un excès de risque pour les tumeurs solides et les leucémies[8]. De même, il a été prouvé que le radon, gaz radioactif qui s'échappe naturellement de certaines roches, était à

[6] Publié par le Réseau des registres des cancers Francim, le service de biostatistique des Hospices Civils de Lyon (HCL), l'Institut de veille sanitaire (InVS) et l'INCa.
[7] http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs350/fr/
[8] http://www-dsv.cea.fr/institutes/unite-protection-sanitaire-contre-les-rayonnements-ionisants-et-toxiques-nucleaires-prositon/pour-comprendre/effets-sanitaires/effets-aleatoires-tardifs/etudes-epidemiologiques-des-effets-des-rayonnements-ionisants

l'origine de cancers du poumon. Cela a d'abord été démontré en milieu professionnel chez les mineurs, puis en population générale[9]. Le radon serait à l'origine d'au moins 1000 décès par cancers du poumon en France.

Par ailleurs, l'imputabilité de certains cancers à l'exposition à certaines substances chimiques est établie de longue date (amiante, nitrosamines, etc.). Le développement des connaissances et des méthodes en biologie, génomique, toxicologie, épidémiologie, expologie, etc. ont permis des avancées considérables dans la caractérisation des dangers et des expositions aux divers agents chimiques, physiques et biologiques. Cependant, les défis de la connaissance des effets des agents environnementaux et de leur interaction avec le génome et les autres facteurs restent immenses. Depuis 1971, le Circ[10] a évalué près de 900 agents (des substances chimiques mais aussi des mélanges comme les échappements de moteurs diesel) et en a classé 113 dans la catégorie cancérogène pour l'homme[11]. La tâche est toutefois considérable, au regard du nombre de substances produites par l'homme : de l'ordre de plusieurs millions[12].





Les produits chimiques (substances seules ou en mélange) peuvent parfois cumuler divers effets néfastes pour la santé humaine avec des mécanismes d'action cellulaire multiples. Certaines molécules peuvent ainsi avoir un effet génotoxique, c'est-à-dire qu'elles endommagent l'ADN ou peuvent favoriser le développement de cellules déjà modifiées - les mécanismes de réparation cellulaire étant déjà dépassés[13]. Il existe plusieurs classifications internationales des agents chimiques quant aux dangers « CMR »[14] qui leur sont associés. La classification de l'Union européenne est celle qui s'impose à tous les Etats membres, notamment via le règlement européen dit « CLP » [15] (entré en vigueur en 2009) et le règlement REACh ; elle est reprise dans le Code du travail.

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 cancérogène est controversé, ou mal documenté, et pour lesquels les expositions sont souvent difficiles à retracer. Établir de tels liens est nécessaire pour définir des mesures de prévention efficaces. Cette recherche n'est toutefois pas aisée notamment pour les raisons suivantes :

[9] http://www.invs.sante.fr/beh/2007/18_19/beh_18_19_2007.pdf
[10] La classification du Circ : voir p. 18
[11] http://www.cancer-environnement.fr/213-Classification-du-CIRC.ce.aspx
[12] CAS *Registry* : http://www.cas.org/content/chemical-substances
[13] La cancérogénèse : voir p. 4
[14] Cancérogènes, mutagènes ou reprotoxiques pour la santé.
[15] « *Classification, labelling packaging* » pour classification, emballage et étiquetage des substances dangereuses : règlement (CE) n° 1272/2008.

- 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 souvent d'une hypothèse, portant sur un ou un sous-ensemble d'agents suspectés d'effet cancérogène, 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.
- **Le temps écoulé entre une exposition et le diagnostic d'un cancer peut être long** (des dizaines d'années comme pour l'amiante, par exemple). Cela implique de se souvenir d'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'exposition de populations en fonction du lieu de résidence, et celui de la recherche de biomarqueurs d'exposition qui permettent des mesures directes.
- **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 de comprendre comment l'interaction gène environnement mène au cancer.

Un lien entre exposition et un excès de cancer est un indice précieux. Toutefois, il doit être complété par des travaux plus ciblés visant à montrer par quel mécanisme d'action un cancer peut être induit.

Ce numéro des *Cahiers de la recherche* vise à montrer une quinzaine de projets cherchant à établir des liens entre cancer et environnement.

Les cancers liés au travail

L'exposition à des agents agresseurs est mieux connue pour les travailleurs que pour la population générale et, dans certains cas, l'intensité de cette exposition peut atteindre des niveaux plus importants. C'est parfois dans ce cadre que des liens cancer-exposition ont été mis en évidence. L'exemple historique est la découverte de Percival Pott, chirurgien britannique qui, en 1775, a fait le lien entre les cancers qui affectaient des ramoneurs et leur exposition à de la suie.

En France, on estime que la part des cancers attribuables à des expositions professionnelles se situe entre 4 et 8,5 %, c'est-à-dire entre 14.000 et 30.000 nouveaux cas par an[16]. Ces chiffres sont à rapprocher des expositions professionnelles à des produits cancérogènes. En 1987, 1994, 2003 et 2010, la Direction générale du travail a lancé une enquête, intitulée SUMER, visant à mieux documenter les nuisances auxquelles les salariés étaient exposés. C'est ainsi que 22 millions de salariés ont rempli un questionnaire. Il est apparu que 2,2 millions de salariés, soit 10%, ont été exposés à au moins un produit chimique cancérogène au cours de la semaine précédant l'enquête SUMER[17]. Ces chiffres semblent en baisse depuis 2003, l'enquête précédente faisant état de 13% des salariés exposés.

Cependant, les cancers liés au travail sont souvent sous-estimés. En effet, le nombre de nouveaux cas estimé est à mettre en relation avec les chiffres de reconnaissance des maladies professionnelles qui sont dix fois plus faibles. Au moins deux facteurs concourent à cela. Tout d'abord, les cancers apparaissent le plus souvent alors que les travailleurs ont cessé leur activité professionnelle, l'âge médian du diagnostic tous cancers confondus dépassant 65 ans[18]. D'autre part, il est parfois difficile d'établir clairement un lien entre exposition et cancer.

C'est l'enjeu principal des projets de recherche décrits ci-après. Il s'agit d'étudier avec de plus en plus de finesse les substances auxquelles les travailleurs ont été exposés durant leur carrière et à corréler ces expositions à l'apparition de cancers. Trois exemples sont décrits dans ce qui suit. Pour améliorer la fiabilité des résultats, des populations aussi importantes que possible sont étudiées, parfois en regroupant des enquêtes disponibles.

[16] Données INCa : http://www.e-cancer.fr/prevention/expositions-professionnelles/espace-grand-public?gclid=COOK-sO6uMACFSKWtAodCF8AoA

[17] Surveillance médicale des expositions aux risques professionnels : http://travail-emploi.gouv.fr/etudes-recherches-statistiques-de,76/statistiques,78/conditions-de-travail-et-sante,80/les-enquetes-surveillance-medicale,1999/l-enquete-sumer-2010,15981.htm

[18] *Les cancers en France* - Edition 2013. http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/758-les-cancers-en-france-edition-2013

Agriculture et cancer

Étude de la mortalité par cause (2006-2010), de l'incidence des cancers (2005-2007) au sein de l'étude AGRIculture et CANcer et recherche de biomarqueurs associés aux hémopathies malignes

Pierre LEBAILLY

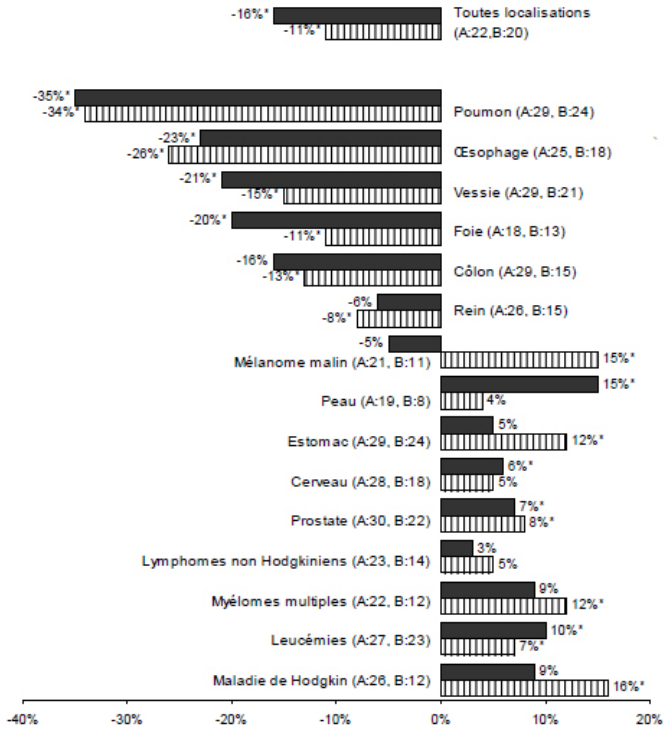
Mots-clés : agriculture, biomarqueurs, hémopathies malignes, incidence, mortalité, pesticides

En France, la population agricole compte actuellement 770.000 personnes qui travaillent en permanence sur plus de 500.000 exploitations, soit 3,3 % de la population active. Elle est susceptible d'être exposée à différentes nuisances : pesticides, huiles et fuels, solvants, peintures, gaz d'échappement, poussières organiques et inorganiques, soleil ou encore virus animaux.

Le risque de cancer en milieu agricole

Des premières études épidémiologiques ont débuté au cours des années 1990, majoritairement en Amérique du Nord (États-Unis et Canada), dans les pays scandinaves et en Italie. Elles ont très largement montré une sous-mortalité en milieu agricole (notamment pour les maladies cardiovasculaires) mais aussi une plus faible incidence des cancers chez les agriculteurs qui s'explique par une diminution du risque de cancers très liés au tabagisme comme le cancer broncho-pulmonaire (de l'ordre de 35 %), le cancer de l'œsophage (de 23 à 26 %) ou de la vessie (de 15 à 21%). Toutefois, certains cancers (ex. hémopathies malignes, peau, prostate, cerveau…) seraient en excès. Des études récentes suggèrent un rôle des expositions professionnelles dans cet excès de risque – les pesticides représentant une hypothèse privilégiée. Ainsi, les cancers pour lesquels le lien avec l'exposition aux pesticides a été le plus étudié sont les hémopathies malignes, c'est-à-dire les lymphomes non-hodgkiniens (excès de risque de 3 à 5%), les leucémies (excès de risque de 7 à 10%), les myélomes multiples (excès de risque de 9 à 12%) et la maladie de Hodgkin (excès de risque de 9 à 16%).

Mais, on peut également s'interroger sur le rôle des UV ou des hydrocarbures aromatiques polycycliques dans la survenue, par exemple, des mélanomes cutanés (excès de risque de 4 à 15%).



Synthèse des méta-analyses réalisées sur le risque de cancer en milieu agricole (Source : Lebailly et coll. 2007)

Une barre représente la diminution ou l'élévation de risque observée en milieu agricole par rapport au reste de la population d'après les études de A. Blair (1992) et J. Acquavella (1998)

Quels sont les facteurs de risque identifiés aujourd'hui ? Quels sont les liens entre expositions professionnelles et l'augmentation de certains cancers ? Quels rôles, les pesticides jouent-ils ?...

Dans le Calvados, une première petite cohorte avait été mise en place en 1995 afin d'étudier sur une période de dix années, le risque de cancer en milieu agricole. L'étude AGRICAN a été initiée dans la continuité de cette étude ; elle a commencé sa phase active en fin d'année 2005.

Le projet de recherche : AGRICAN

Pour que les chercheurs puissent disposer d'une puissance statistique significative, la cohorte AGRICAN a été étendue à l'ensemble des agriculteurs et des salariés agricoles (actifs ou retraités) des exploitations de tous les départements métropolitains disposant de registres spécialisés du cancer : Côte-d'Or, Doubs, Gironde, Isère, Loire-Atlantique, Manche, Bas-Rhin et Haut-Rhin, Somme, Tarn et Vendée[19]. Ce qui représente environ 180.000 personnes suivies par l'enquête, 54% d'hommes, 46% de femmes, avec une moyenne d'âge significativement supérieure chez les femmes (65 ans contre 61 ans chez les hommes).

> *« À ce stade du suivi de la cohorte, seuls les myélomes multiples chez l'homme et les mélanomes cutanés chez la femme ont été retrouvés en excès significatif. »*

À partir d'un questionnaire destiné à connaître les histoires professionnelles ainsi que les modes de vie, trois grands types d'informations ont été recueillis :

- Informations détaillées sur les expositions professionnelles agricoles (ex. historique des activités en termes de cultures ou d'élevages, des tâches entraînant une exposition directe ou indirecte aux pesticides…) ;
- Informations sur la santé (ex. autres maladies que le cancer, poids, taille…) ;
- Informations sur des facteurs de confusion éventuels (ex. alcool, habitudes alimentaires, tabagisme actif…).

Pour ce qui concerne les pesticides, les circonstances d'exposition sont très diverses au sein même des exploitations agricoles et les difficultés pour identifier les pesticides utilisés tout au long de la vie agricole sont très importantes. L'objectif principal du projet de recherche AGRICAN visait à couvrir les différents types d'élevages[20] et de cultures[21] et les expositions professionnelles associées.

Pour cela, les personnes incluses dans la cohorte ont été interrogées sur des tâches identifiées comme exposantes (ex. petites façons en viticulture ou encore cueillette en arboriculture). D'autre part, les effets potentiels des expositions professionnelles sur la santé de la population agricole, notamment en termes de cancer, ont été explorés.

Les premiers résultats obtenus[22] sur la période 2006 à 2010 et pour les causes de décès (plus de 16.000 décès observés dont près de 5.000 par cancers), font apparaître :

- Des maladies globalement en déficit pour les deux sexes, mais pour lesquelles des excès sont retrouvés dans certains départements chez les hommes (ex. troubles mentaux et du comportement, maladies ostéo-articulaires et génito-urinaires) ;
- Des maladies globalement en excès chez les hommes et dans certains départements chez les femmes (ex. maladies du sang et des organes hématopoïétiques, les infections de la peau et du tissu cellulaire sous-cutané).

D'autre part, les données d'incidence ont été obtenues sur la période 2006 à 2009 et environ 7.000 nouveaux cancers ont été observés.

[19] Hors Hérault.
[20] Cinq secteurs d'élevage (dont l'élevage de bovins) avec des questions sur deux à cinq tâches.
[21] Treize types de cultures principaux avec des questions sur deux à cinq tâches.
[22] Levêque-Morlais N et al. *The AGRIculture and CANcer (AGRICAN) cohort study: enrollment and causes of death for the 2005-2009* period. Int Arch Occup Environ Health. 2014 Mar 6. [Epub ahead of print]

- Comme attendu d'après les données internationales, les cancers dans leur ensemble et plus particulièrement ceux liés au tabagisme ont été retrouvés en déficit significatif pour les deux sexes (12% pour l'ensemble des cancers, 50% pour les cancers pulmonaires et 40% pour les cancers de la vessie);
- Seuls les myélomes multiples chez l'homme et les mélanomes cutanés chez la femme ont été retrouvés en excès significatif (23% et 26%, respectivement). Cependant, la quasi-totalité des autres hémopathies étaient retrouvées en léger excès non significatif chez les hommes et les femmes.

Les analyses internes à la cohorte par types de cancers sont en cours et portent sur les cancers broncho-pulmonaires, les cancers hématologiques, de la prostate, du sein et de la vessie. Des analyses internes ont été conduites sur l'asthme[23] et sur la bronchite chronique[24].

Enfin, divers tests biologiques ont été effectués pour trouver trace d'un effet des pesticides.

- Les mesures de dommages de l'ADN lymphocytaire et des altérations chromosomiques ont mis en évidence des effets génotoxiques associés à l'utilisation de certaines molécules, dont des fongicides, des carbamates et des organophosphorés. La mesure, chez des agriculteurs, de biomarqueurs de tels effets, et son croisement avec des données descriptives des activités, permettent de fournir des éléments quant à la plausibilité du lien de causalité entre activités et apparition d'un état pathologique.
- Parmi les mutations génétiques, caractéristiques de certains cancers, trois ont été particulièrement étudiées : les translocations chromosomiques t(14 ;18)[25] et t(11 ;14)[26] ainsi que les monogammapathies de signification indéterminée (MGUS). Malgré la grande diversité de la profession agricole, déjà évoquée, on a observé un lien entre l'augmentation de fréquence de la translocation chromosomique t(14 ;18)[27] et l'exposition aux pesticides. Enfin, la prévalence de MGUS était deux fois plus fréquente chez les agriculteurs de la cohorte que dans la population générale.

Les partenaires :

Pierre Lebailly
UMR1086 Cancers & Préventions - Inserm Université de Caen, Caen
Isabelle Baldi
Laboratoire Santé Travail Environnement, Université Victor Segalen, Bordeaux 2
Michel Gagey
Caisses centrale et départementales de la Mutualité Sociale Agricole
Pascale Grosclaude
Registres des cancers du réseau FRANCIM

Durée : 39 mois

Financement Itmo Cancer : 157 K€

Contact : p.lebailly@baclesse.fr

[23] Baldi I, et al. *Agricultural exposure and asthma risk in the AGRICAN French cohort*. Int J Hyg Environ Health. 2014 Apr-May; 217(4-5):435-42.
[24] Tual S, et al. *Agricultural exposures and chronic bronchitis: findings from the AGRICAN (AGRIculture and CANcer) cohort*. Ann Epidemiol. 2013 Sep;23(9):539-45.
[25] Mutation génétique qui contribue à la transformation tumorale : caractéristique de certains lymphomes.
[26] Caractéristique des myélomes multiples.
[27] Mutation génétique qui contribue à la transformation tumorale : caractéristique de certains lymphomes.

Cancer broncho-pulmonaire et fumées de soudage

Cancer broncho-pulmonaire et exposition professionnelle aux fumées de soudage

Isabelle STUCKER et Mireille MATRAT

Mots-clés : adénocarcinome, carcinome épidermoïde, poumon, soudage, expositions professionnelles

Présentés dans les Cahiers de la Recherche[28] (avril 2013), ces travaux ont été menés de décembre 2011 à décembre 2013. L'article publié alors est complété ici par les résultats scientifiques.

Le cancer broncho-pulmonaire (CBP) est la première cause de décès par cancer en France. Ainsi, en France, en 2005, on a dénombré 30.651 nouveaux cas (dont 78 % chez l'homme) qui ont conduit à 26.624 décès. Le tabac est sans aucun doute le facteur de risque majeur du cancer du poumon. Cependant, les cancers des voies respiratoires sont particulièrement concernés par les expositions professionnelles, car l'inhalation est la voie de pénétration de nombreuses substances présentes en milieu de travail. Le cancer du poumon constitue d'ailleurs le cancer le plus lié aux expositions professionnelles[29]. Une publication récente à partir de l'étude Icare montre que près de 15% des cancers du poumon sont attribuables à une exposition professionnelle à des cancérogènes pulmonaires reconnus[30].

Le soudage

Le soudage est une activité qui se rencontre dans une multitude de secteurs professionnels tels que la sidérurgie, le travail des métaux, la fabrication de machines et d'équipements, de matériels de transport, d'appareils électriques, d'instruments médicaux de précision, d'optique et d'horlogerie. En 2003, l'enquête Sumer[31] estimait à 360.000 le nombre de personnes en France concernées par cette activité.

Le soudage est une opération d'assemblage de pièces, en général en métal, avec ou sans apport de métal supplémentaire, selon la technique utilisée. Diverses méthodes sont utilisées, pour provoquer la fusion du métal. On distingue ainsi :

- ***Le soudage à l'arc***, le plus répandu, qui utilise la chaleur d'un arc électrique ;
- ***Le soudage au chalumeau*** qui utilise une flamme obtenue à partir d'un gaz (oxyacétylène ou propane) et l'oxygène ;
- ***Le soudage par pression***
- ***Et d'autres types de soudages tels que***
    - ***Le soudage par faisceau d'électrons*** dont l'énergie cinétique se transforme en chaleur ;
    - ***Le soudage laser*** où l'énergie est apportée sous la forme d'un faisceau laser, etc.

Les émissions polluantes dépendent du type de soudage et en particulier, des températures atteintes localement, des spécificités du procédé comme la composition du gaz et des métaux en présence, du revêtement ou des contaminants du métal soudé, ce qui fait des fumées de soudage un mélange complexe. Ainsi, ces fumées émettent des nuisances gazeuses ou particulaires telles que l'ozone, le formol, de nombreux oxydes notamment métalliques

[28] Cahiers de la Recherche, *Risques sanitaires liés à la pollution des milieux aériens et hydriques*, avril 2013, pp. 21-22.

[29] Steenland K, Loomis D, Shy C, et al. *Review of occupational lung carcinogens*. *Am J Ind Med* 1996;**29**:474-90.2.
Siemiatycki J, Richardson L, Straif K, et al. *Listing occupational carcinogens*. *Environ Health Perspect* 2004;**112**:1447-59.

[30] Guida F , Papadopoulos A, Menvielle G et al. Risk of lung cancer and occupational history: results of a French population-based case-control study, the ICARE study. J Occup Environ Med 2011 **; 53 : 1068-77**

[31] Surveillance médicale des risques professionnels : enquête mise en place par le Ministère du Travail, lancée et gérée conjointement par la Direction des Relations du Travail (Inspection médicale du travail) et la Direction de l'Animation de la Recherche, des Etudes et des Statistiques : www.travail-emploi.gouv.fr

(chromates, fer, nickel, etc.) des particules notamment sous forme nanoparticulaire.

L'inhalation des fumées de soudage

L'exposition aux particules métalliques diffère selon le type de matériaux soudé. Une exposition au chrome hexavalent (substance classée dans le groupe 1 par le Centre international sur le cancer (Circ), c'est-à-dire cancérogène certain chez l'homme) se rencontre particulièrement en cas de soudage manuel d'aciers inoxydables ou d'aciers faiblement alliés avec un métal d'apport inoxydable. D'autres substances peuvent également se rencontrer lors du soudage : nickel, fer, béryllium, cadmium… Les études épidémiologiques réalisées avant 1990 avaient conduit le Circ à classer l'exposition aux fumées de soudage comme une activité ***possiblement cancérigène*** pour l'homme du fait de résultats discordants.

Le projet de recherche : Icare-Soudure

L'étude Icare est une étude cas-témoins[32], mise en place pour étudier le rôle des facteurs de risque professionnels et environnementaux dans la survenue de cancers broncho-pulmonaires (CBP) et de cancers des voies aéro-digestives supérieures. Dans ce projet, l'étude Icare a pour but de permettre :

- d'étudier en détail le rôle de l'exposition aux fumées de soudage dans la survenue de CBP, en fonction des caractéristiques de cette activité (type de soudure, technique de soudage, matériaux impliqués…) ;
- d'étudier les relations dose-effet en lien avec le temps passé à réaliser l'activité de soudage, le niveau d'exposition aux fumées, etc.

Méthode :

L'étude Icare a été mise en place dans dix départements disposant d'un registre général du cancer. Au total, 5.056 hommes[34] (2.276 cas de cancers du poumon[35] et 2.780 témoins) ont été inclus dans l'étude. Les sujets ont été interrogés en face-à-face à l'aide d'un questionnaire standardisé comportant une partie générale et une partie professionnelle détaillée, dont un questionnaire spécifique « fumées de soudage ». L'exposition aux autres cancérogènes pulmonaires rencontrés dans la vie professionnelle a été prise en compte (ex. amiante), afin d'éviter tout biais de confusion. Les analyses statistiques ont porté de façon systématique sur le métier de soudeur et l'activité de soudage qui inclut non seulement les soudeurs mais aussi les personnes dont le métier les amène à souder comme les plombiers, par exemple.



Résultats :

Le risque de survenue de cancer broncho-pulmonaire (CBP) associé à l'exposition aux fumées de soudage, après prise en compte des facteurs d'ajustement[36], est augmenté de 25% comparé à des sujets n'ayant jamais été exposés. L'augmentation est de 60% si cette exposition est restreinte aux soudeurs de métier.

[32] Design d'étude qui compare la proportion de personnes exposées à l'exposition d'intérêt entre un groupe de sujets malades de la pathologie d'intérêt et un groupe de sujets non malades de cette pathologie (le plus recommandé une population saine).
[34] Trop peu de femmes étaient concernées par cette activité, au moment de l'étude.
[35] Les deux types les plus fréquents sont ici le carcinome épidermoïde et l'adénocarcinome (35% chacun).
[36] Les facteurs d'ajustements sont l'âge, le département, le nombre total d'emplois occupés, l'index de consommation tabagique et l'index d'exposition cumulée à l'amiante.

Dans l'ensemble toutes les associations sont systématiquement plus élevées chez les soudeurs de métier que chez les sujets ayant une activité de soudage. La durée d'exposition est une source d'augmentation du risque de cancer du poumon ; le risque passe ainsi de 1,1 pour une activité inférieure à 10 ans à 1,4 pour une activité de plus de 10 ans[33]. Enfin, l'association est d'autant plus forte que le délai depuis la première exposition est long :

> *Le fait que les pièces à souder soient recouvertes de peinture ou de graisse, constitue un risque accru de survenue de CBP.*

	Survenue de CBP < 35 ans	Survenue de CBP > 35 ans
Métier de soudeur	1,8	2,1
Activité de soudage	1,05	1,6

Le soudage au chalumeau et le soudage à l'arc sont les deux types de soudure les plus fréquemment déclarés ; l'analyse du risque de cancer broncho-pulmonaire (CBP) en fonction du type de soudage à partir des sujets ayant utilisé exclusivement un seul procédé de soudage, suggère que le soudage au chalumeau augmente le risque de CBP. Ce résultat n'a en revanche pas été retrouvé pour le soudage à l'arc. De façon très intéressante (et à notre connaissance, qui n'a jamais été montrée auparavant), **le fait que les pièces à souder soient recouvertes de peinture ou de graisse, constitue un risque accru de survenue de CBP**. En effet, le risque augmente chez les sujets qui nettoient leur pièce avant de souder avec un produit chimique, quel que soit le type de produit utilisé (ex. décapant, trichloréthylène, white-spirit, essence…). Ce constat est particulièrement vrai chez les soudeurs de métier, pour lesquels il y a un risque environ 3 fois plus élevé chez les soudeurs qui nettoient les pièces par rapport à ceux qui déclarent ne pas le faire. Le nettoyage des pièces par un traitement « mécanique » (ex. sablage, meulage…) n'a pas montré, par contre, d'augmentation du risque de CBP.

Les partenaires :

Isabelle Stucker
Inserm UM 1018 Équipe 6, Villejuif
Mireille Matrat
Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, Service de Pneumologie et Pathologie Professionnelle

Durée : 24 mois

Financement Itmo Cancer : 66.385 €

Contact : isabelle.stucker@inserm.fr

[33] Les chiffres indiqués ont été calculés par rapport aux sujets dont l'activité de soudage est supérieure à 5% du temps de travail.

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

Pascal GUENEL

Mots-clés : facteurs de risque, gènes, horaires décalés, horloge biologique, indicateurs d'exposition, métabolisme, perturbations, polymorphismes génétiques, rythme circadien, travail de nuit

Depuis une vingtaine d'années, l'hypothèse selon laquelle le travail de nuit ou à horaires décalés pourrait jouer un rôle sur l'augmentation du risque de cancer a été évoquée pour expliquer l'augmentation d'incidence des cancers du sein dans les pays industrialisés.

Le mécanisme évoqué fait intervenir des perturbations de l'horloge biologique. Le cycle physiologique naturel veille-sommeil est en effet régulé par une horloge biologique interne, fonctionnant sur un cycle de 24 heures environ, appelé rythme circadien[37]. Cette horloge biologique joue un rôle important dans de nombreuses fonctions physiologiques. Ses perturbations sont associées à des troubles du sommeil, des troubles du métabolisme et pourraient jouer un rôle dans la cancérogénèse à travers leur impact sur la régulation du cycle cellulaire. Une vingtaine de gènes, fonctionnant en boucle selon un mécanisme de rétro-contrôle, sont impliqués dans le fonctionnement de l'horloge biologique.

Certaines études épidémiologiques ont par ailleurs montré une augmentation du risque de cancer du sein dans des cohortes d'hôtesses de l'air, connues pour avoir des horaires décalés, puis dans des cohortes d'infirmières travaillant de nuit. D'autres études en population générale ont également mis en évidence une association entre l'exposition à des horaires de travail décalés et le risque de cancer du sein. Toutes les études ne sont toutefois pas concordantes.



Le Travail de nuit des infirmières (Source : Fotolia)

L'analyse des études épidémiologiques ayant porté sur le rôle du travail de nuit dans la survenue des cancers du sein fait apparaître deux points faibles majeurs :

- Le choix des indicateurs d'exposition a porté le plus souvent sur le nombre d'années avec travail de nuit[38], sans indication du nombre de nuits par an, du nombre d'heures travaillées par nuit, des horaires de nuit, ou travail en nuits fixes alternant avec des horaires de jour etc. ;
- La prise en compte des autres facteurs de risque, pouvant jouer un rôle de confusion (ex. âge à la première grossesse, indice de masse corporelle…), n'a été faite que de manière incomplète.

Inserm, CESP UMR S1018, Villejuif

[37] En latin, *circa* signifie environ et *dies* jour.

[38] Exemple : exposition déterminée sur la base d'un simple classement « Ever/Never » (Parfois/Jamais).

L'ensemble des éléments disponibles a cependant conduit en 2007 le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) à classer le travail de nuit « impliquant des perturbations du rythme circadien » dans la catégorie des cancérogènes probables (2A).

> *L'étude suggère l'existence d'interactions entre les gènes de l'horloge biologique et le travail de nuit.*

Le projet de recherche : CECILE-nuit

Cette étude est une enquête cas-témoins sur les cancers du sein en population générale. Les cas sont les patientes atteintes d'un cancer du sein diagnostiqué dans la période 2005-2007 dans les départements d'Ille-et-Vilaine et de Côte d'Or. Les témoins sont des femmes de même âge, non atteintes de cancer, recrutées dans la population générale des deux départements. L'étude a inclus 1.232 cas de cancer du sein et 1.317 femmes témoins. Chacune des femmes a été interrogée à l'aide d'un questionnaire permettant de renseigner de manière détaillée les horaires de travail. Pour chaque emploi déclaré, il était demandé aux femmes s'il leur était arrivé de travailler au moins une heure après 23 h ou avant 5 h du matin. En cas de réponse positive, elles devaient préciser la date de début et la date de fin de la période de travail de nuit, le nombre de nuits effectuées (par semaine, par mois ou par an) au cours de cette période, ainsi que le nombre d'heures effectuées par nuit. Des précisions sur le type d'horaires ou sur le type de rotation du travail de nuit étaient également apportées.

L'étude s'est également intéressée au rôle dans l'apparition d'un cancer du sein des variants génétiques sur les gènes de l'horloge biologique. Elle a aussi examiné l'existence d'interactions entre ces polymorphismes génétiques et le travail de nuit. Une puce génétique dédiée comportant 577 variants génétiques sur ces gènes a été développée pour ce volet de l'étude.

Résultats :

Le risque de cancer du sein était environ 30% plus élevé chez les femmes ayant déjà travaillé de nuit que chez les femmes n'ayant jamais eu ce type d'horaire, et 40% plus élevé chez les femmes ayant travaillé la nuit pendant au moins 4,5 ans. La fréquence du cancer du sein était particulièrement élevée chez les femmes ayant travaillé de nuit avant leur première grossesse.

L'étude a permis d'observer que les variations génétiques au niveau des gènes de l'horloge biologique étaient associées au cancer du sein chez les femmes ménopausées, et suggère l'existence d'interaction entre ces gènes et le travail de nuit.

En conclusion, les résultats confortent l'hypothèse d'un lien entre le travail de nuit et le cancer du sein. Ils confortent l'idée que les variants génétiques au niveau des gènes de l'horloge biologique sont impliqués dans le processus de cancérogénèse.

Les partenaires :

Pascal Guénel
Inserm, CESP UMR S1018, Villejuif
Pierre Laurent-Puig
Université Paris Descartes, UMR S775
Michel Gagey
Caisses centrale et départementales de la Mutualité Sociale Agricole
Joëlle Fevotte
Université Claude Bernard Lyon 1

Durée : 27 mois

Financement Itmo Cancer : 105.210 €

Contact : pascal.guenel@inserm.fr

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.

A 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*	113 agents
Groupe 2A	L'agent est *probablement cancérogène pour l'homme*	66
Groupe 2B	L'agent est *peut-être cancérogène pour l'homme*	285
Groupe 3	L'agent est *inclassable quant à sa cancérogénicité pour l'homme*	505
Groupe 4	L'agent n'est *probablement pas cancérogène pour l'homme*	1

Cette classification est remise à jour au fur et à mesure de l'évolution des connaissances[39].



Ce qui donne le cancer, d'après la classification du Circ
(Auteur : Nathalie Ruaux)

[39] Dernière mise à jour : 31 mars 2014, http://monographs.iarc.fr/FR/Classification/

Les cancers liés à l'environnement

On constate dans de nombreux pays que l'incidence de certains cancers progresse (après correction des effets tels que l'âge de la population), donnant crédit à l'hypothèse que leur cause pourrait avoir une composante environnementale. On s'interroge ainsi sur l'origine de certains cancers tels que, par exemple : certaines leucémies[40], les cancers du testicule, les cancers du système nerveux central[41]. Pour d'autres cancers, l'imputabilité à des facteurs environnementaux est bien établie : mélanome et exposition aux UV, cancer de la vessie et arsenic, etc.

Selon l'OMS, la pollution de l'air est désormais le principal risque environnemental pour la santé dans le monde : « *Un air plus propre permet de prévenir des maladies non transmissibles et de réduire les risques chez les femmes et les groupes vulnérables, y compris les enfants et les personnes âgées. Les dernières données recueillies en 2012 mettent en évidence, un lien plus fort entre la pollution de l'air et le cancer* »[42]. Parmi les facteurs incriminés, les particules en suspension dans l'air dans les bâtiments[43] (combustion, tabagisme passif) ou l'air extérieur[44] (ex. émissions de moteurs diesel). D'autres contaminants, qui peuvent jouer aussi un rôle, sont des substances chimiques produites par l'homme. Plus d'une centaine d'entre elles ont été déclarées cancérogènes certains par le Circ[45], dont certaines auxquelles un grand nombre de personnes sont ou ont été exposées, comme les polychlorobiphényles (PCB), le benzène ou le trichloréthylène.



Pollution atmosphérique
(Source : Fotolia)



Exposition à l'essence
(Source : iStockphoto)

Au-delà de certaines causes bien identifiées (tabagisme passif, pollution de l'air, substances chimiques déjà répertoriées), on soupçonne que d'autres sources d'expositions, souvent liées au mode de vie moderne, pourraient jouer un rôle dans la survenue de cancers. Dans ce domaine, la littérature scientifique fait état d'observations contradictoires sur le rôle de certains facteurs. L'un des enjeux des recherches est de tenter de faire le lien entre l'apparition de cancers et l'exposition à divers agents au cours de la vie passée. Ainsi, on parle de **l'exposome** qui est défini comme l'ensemble des agents chimiques, physiques ou biologiques auquel un individu est exposé au cours de son existence, quelle qu'en soit l'origine. Diverses méthodes peuvent être mises en œuvre pour tenter de caractériser les expositions des personnes. On peut partir de systèmes d'informations géographiques qui décrivent la qualité des milieux (ex. air, eau, sol) ou la proximité de sources

[40] http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/758-les-cancers-en-france-edition-2013 , Page 67.
[41] http://www.e-cancer.fr/publications/69-epidemiologie/758-les-cancers-en-france-edition-2013 , Page 75.
[42] Dr Flavia Bustreo, Sous-Directeur général de l'OMS chargé de la santé de la famille, de la femme et de l'enfant.
[43] http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs292/fr/
[44] http://www.e-cancer.fr/publications/75-prevention/715-particules-fines-dont-diesel-et-risque-de-cancer
[45] La classification du Circ : voir p. 18.

potentielles de nuisances. Les données sont ensuite croisées avec l'histoire résidentielle des individus. Une autre méthode vise à recueillir des données sur des expositions passées à travers des questionnaires. Pour deux des projets décrits ci-dessous, c'est l'ensemble des expositions professionnelles et environnementales qui est pris en compte. À défaut de pouvoir recueillir des données ou en complément du recueil de ces données, on peut chercher à mesurer l'imprégnation biologique des personnes par des dosages de biomarqueurs[46], qui constituent des traces d'expositions passées dans des prélèvements biologiques.

Les cancers de l'enfant

Chez les enfants, les cancers représentent en France la seconde cause de mortalité après les accidents. On compte 2.000 nouveaux cas par an chez l'enfant et l'adolescent (avant l'âge de 18 ans)[47].

Les cancers les plus fréquents chez l'enfant sont les leucémies aiguës et les tumeurs des organes lymphatiques (40% des maladies malignes de l'enfance), les tumeurs cérébrales, les tumeurs rénales et les tumeurs osseuses. Ces données sont très proches de celles des autres pays européens. En France, il existe deux registres nationaux qui couvrent l'ensemble des cancers survenant entre 0 et 14 ans inclus :

- Le Registre national des hémopathies de l'enfant (données disponibles depuis 1990) ;
- Le Registre national des tumeurs solides[48] de l'enfant.

Le lien éventuel entre des expositions environnementales et certains types de cancers de l'enfant, comme ceux touchant le sang et le cerveau, est de plus en plus étudié. Mais l'hypothèse du rôle éventuel de l'environnement dans les cancers de l'enfant est encore mal explorée. Cela s'explique par la difficulté de caractériser les expositions environnementales de l'enfant (y compris au cours du développement fœtal) et par la taille souvent insuffisante des études pour analyser spécifiquement les maladies infantiles. Seule l'exposition à forte dose aux radiations ionisantes est un facteur de risque reconnu de leucémie infantile, ainsi que de tumeurs cérébrales. Comme pour les adultes, des interrogations persistent pour ce qui est des expositions à très faibles doses (ex. examens radiologiques).

D'autres causes sont suspectées. Des études publiées suggèrent un doublement du risque de leucémie chez les enfants dont la mère a utilisé des pesticides à usage domestique : pendant la grossesse et la petite enfance, dans les jardins et à domicile (ex. shampoing insecticide contre les poux…)[49]. Par ailleurs, d'autres facteurs sont discutés : les expositions à l'essence, aux gaz d'échappement et à la fumée de tabac constituent, par exemple, la principale source d'exposition des enfants au benzène. On s'interroge aussi, en France, sur l'association entre la concentration de radon dans l'habitat et le risque de leucémie infantile. De même, les ondes électromagnétiques font l'objet de travaux de recherche.

Les études ne parviennent pas toujours à préciser les circonstances et la nature précises de ces expositions. Quel est le choix des périodes pertinentes : avant ou pendant la grossesse, toute la vie, expositions professionnelles parentales, exposition maternelle ou paternelle ?... En ce qui concerne l'enfant, il paraît indispensable de connaître la spécificité des expositions prénatales comme pédiatriques et de disposer de bases de données environnementales, pour mieux comprendre les relations de cause à effet entre l'environnement et la santé.

---

[46] « *Un biomarqueur permet de mesurer un changement observable et/ou mesurable au niveau moléculaire, biochimique, cellulaire, physiologique, qui révèle l'exposition présente ou passée d'un individu à au moins une substance chimique à caractère polluant*. » (Lagadic *et al.* 1997).

[47] Sur la période 2000-2004, ces registres ont recensé 8 473 nouveaux cas de cancers chez les enfants de moins de 15 ans (InVS, BEH 28 décembre 2010 / n°49-50)

[48] Les 2/3 de ces tumeurs sont dites « embryonnaires » ; elles ne se rencontrent que chez le très jeune enfant, avant l'âge de 6 ans.

[49] Van Maele-Fabry et al. 2010 et 2011 – Clavel et al. Enquête ESCALE – Rudant et al. 2007.

Perturbateurs endocriniens et cancer du sein

Perturbateurs endocriniens et cancer du sein : niveaux sériques de PCB et dioxines chez les femmes de l'enquête CECILE, une étude cas-témoins en Ille-et-Vilaine et Côte-d'Or

Pascal GUENEL

Mots-clés : dioxines, perturbateurs endocriniens, polychlorobiphényles (PCB), sérum

Le cancer du sein est le cancer le plus fréquent chez la femme, avec plus de 50.000 nouveaux cas chaque année[50] en France. C'est aussi la première cause de décès par cancer chez la femme avec 12.000 décès par an. D'une manière générale, les facteurs de risque connus, principalement liés à la vie hormonale et reproductive[51], ne permettent d'expliquer qu'une minorité des cas de cancers. Cela suggère qu'il existe d'autres facteurs de risque. On soupçonne notamment des expositions d'origine environnementale ou professionnelle[52]. Parmi les causes suspectées, l'exposition aux perturbateurs endocriniens[53] a été mentionnée comme cause possible des cancers du sein.

Les perturbateurs endocriniens

Les perturbateurs endocriniens constituent une classe de polluants environnementaux qui peuvent modifier le fonctionnement normal du système hormonal. Ces substances sont présentes dans l'air, l'eau, le sol, les aliments et dans un grand nombre d'objets courants. On dénombre ainsi plusieurs dizaines de composés suspectés de favoriser l'apparition de cancers du sein du fait de leurs effets de perturbation endocrinienne. Parmi ces composés chimiques, on compte les polychlorobiphényles (PCB), les dioxines, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), le benzène, les solvants chlorés, certains pesticides…

Dans le cadre du projet CECILE présenté ici, deux classes de composés ont été examinées :

- ***Les PCB***

Les polychlorobiphényles (PCB) sont une famille de 209 composés organochlorés persistants. Ils sont considérés comme cancérogènes certains pour l'homme (groupe 1) par le Centre international de recherche sur le cancer (Circ)[54]. Ils ont été largement utilisés dans l'industrie pour leurs propriétés isolantes, leur stabilité chimique et physique dans les plastifiants, les revêtements de surface, les encres, les adhésifs, les retardateurs de flamme, les huiles de coupe, les peintures, les papiers duplicateurs et les fluides électriques dans les transformateurs et les condensateurs. La production industrielle des PCB a cessé en 1987 en France, après leur interdiction, mais la grande stabilité de ces composés est à l'origine d'une pollution environnementale persistante. Ainsi des PCB sont toujours détectables dans le sérum humain plus de vingt ans après leur interdiction, l'exposition survenant principalement par le biais de l'alimentation.

- ***Les Dioxines***

Les dioxines sont aussi des composés organochlorés persistants. Elles n'ont pas d'usage particulier mais elles sont produites par des processus de combustion impliquant des produits organiques ou inorganiques et des produits chlorés. Les principales

[50] InVS, *Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012.*
[51] Ex. poids élevé après la ménopause, traitements hormonaux substitutifs…
[52] Cf. projet CECILE nuit, pp. 16-17.
[53] Cf. Cahiers de la Recherche, *Les perturbateurs endocriniens en 12 projets*, décembre 2012.
[54] http://www.cancer-environnement.fr/90-Polychlorobiphenyles-PCB.ce.aspx

sources d'émission de dioxines sont les usines d'incinération d'ordures ménagères, les industries métallurgiques et sidérurgiques, les industries de blanchiment de pâte à papier et de fabrication de pesticides. Du fait de leur stabilité chimique, elles sont également persistantes dans l'environnement et contaminent l'homme par son alimentation. Seule l'une d'entre elles[55] a été classée par le Circ comme cancérogène certain. Pour les autres, le niveau de preuve quant à leur caractère cancérogène est insuffisant. Le projet traitera des 17 dioxines reconnues comme les plus toxiques.

Pour étudier le rôle de ces composés dans le cancer du sein, il est nécessaire de mesurer la concentration de la substance dans le sang des sujets inclus dans les études épidémiologiques. Les molécules recherchées étant à très faible concentration, il était nécessaire jusqu'à présent de disposer de volumes de sérum relativement importants. Dans ce contexte, de nouvelles techniques ont été développées récemment au Laboratoire d'Étude des Résidus et Contaminants dans les Aliments (LABERCA) permettant la mesure d'un nombre important de 19 congénères de PCB et de 17 de dioxines sur des volumes relativement faibles et à un coût réduit par rapport aux études antérieures.

Le projet de recherche : CECILE-P/E

L'identification des facteurs de risque environnementaux pour le cancer du sein constitue un enjeu majeur de santé publique, du fait de la forte incidence de cette pathologie. Dans cette perspective, l'étude CECILE constitue une base de données d'intérêt pour étudier d'une part, la prévalence de l'exposition aux principaux perturbateurs endocriniens dans la population française féminine et d'autre part, leur impact sur l'incidence du cancer du sein.

CECILE est une large étude cas-témoins en population générale dont les objectifs étaient d'explorer les facteurs de risque environnementaux, professionnels et génétiques dans les cancers du sein. À l'issue d'entretiens en face-à-face avec les cas et les témoins recrutés, des informations détaillées sur les facteurs reproductifs et hormonaux, les données anthropométriques, les antécédents médicaux, les antécédents familiaux de cancer, les lieux de résidence successifs, l'alimentation et les activités professionnelles ont été obtenues. En plus de ces données, des banques de sérums et d'ADN ont été constituées pour 1080 cas de cancer du sein et 1055 témoins. Le coût des dosages restant relativement élevé, ils n'ont été pratiqués que sur un sous-ensemble de sujets : 200 cas et 200 témoins.

> *« L'identification des facteurs de risque environnementaux pour le cancer du sein constitue un enjeu majeur de santé publique. »*

A partir de ces données, il sera possible d'analyser :

- Le lien entre les concentrations de PCB et de dioxines dans le sang et les variables recueillies, notamment les habitudes alimentaires ;
- Le rôle des variants des gènes qui sont impliqués dans l'élimination des dioxines et des PCB ;
- l'association entre les concentrations de PCB, dioxines et le risque de cancer du sein.

[55] La 2,3,7,8-tétrachlorodibenzo-p-dioxine ou TCDD surnommée dioxine de Seveso.

Les analyses effectuées ont permis de montrer que les niveaux de dioxines et de PCB dépendent de certaines caractéristiques. Ils augmentent linéairement avec l'âge, le poids et la consommation de poissons. Ils diminuent avec la prise de poids récente, le tabagisme et l'allaitement maternel. Le risque de cancer du sein n'était pas associé sur les données avec les taux sanguins des principaux polluants étudiés. Des analyses complémentaires tenant compte des expositions combinées aux différents composés sont en cours. Le rôle des variants génétiques et les interactions entre les gènes et les niveaux de polluants sur le risque de cancer du sein seront examinés.

Les partenaires :

Pascal Guénel
Inserm, CESP UMR S1018, Villejuif

Durée : 24 mois

Financement Itmo Cancer : 172 640 €

Contact : pascal.guenel@inserm.fr

Le potentiel génotoxique des amines hétérocycliques aromatiques chez l'homme

Évaluation du potentiel génotoxique des amines hétérocycliques aromatiques chez l'homme

Sophie LANGOUET

Mots-clés : amines hétérocycliques aromatiques, biotransformation, foie, hépatocytes, lymphocytes, marqueurs d'exposition, métabolisme, produits chimiques, toxicité

Les amines hétérocycliques aromatiques (AHA) sont une famille de substances qui se forment lors de la cuisson de viande et de poisson et qui sont également présentes dans la fumée de cigarette ou les gaz d'échappement. Plusieurs d'entre elles se sont révélées cancérogènes pour les rongeurs et les primates dans des études de longue durée. Elles sont classées par le Circ (Centre international de recherche sur le cancer) comme cancérogènes possibles pour l'homme voire même cancérogènes probables.



L'ensemble des AHA n'a pas encore été totalement identifié. Ainsi, les AHA connues ne seraient responsables que de 30% des effets mutagènes de la viande grillée. De plus, leur métabolisme (ensemble des réactions biochimiques qui les transforment après ingestion) n'est pas complètement connu.

Comme de nombreux produits chimiques, elles ne sont cancérogènes qu'après biotransformation, notamment au niveau du foie, organe qui possède le système enzymatique le plus performant.

Les effets génotoxiques sont bien établis chez l'animal et la question se pose de l'extrapolation à l'homme de ces résultats. En effet, la manière dont les AHA sont prises en charge par le foie peut être très différente entre l'homme et l'animal. À ce jour, seule l'activation métabolique hépatique de deux principales AHA (le PhIP et le MelQx) a été décrite chez l'homme et aucune information n'existe sur la biotransformation de la vingtaine d'AHA identifiées.

Le projet de recherche : TOXAHA

Le projet présenté vise à évaluer chez l'homme le potentiel toxique et cancérogène de quatre principales AHA[56] présentes dans l'environnement. Pour ce faire :

- Nous étudions comment ces principales AHA sont transformées et/ou bioactivées dans des cellules humaines ;
- Nous identifions les adduits à l'ADN formés par les produits de transformation (c'est-à-dire des fixations covalentes à l'ADN). Ces adduits sont des potentiels biomarqueurs d'exposition, c'est-à-dire que leur présence dans des échantillons biologiques pourrait révéler une exposition aux AHA. De tels biomarqueurs sont des outils précieux en matière de prévention ;
- Nous évaluons leur génotoxicité (c'est-à-dire la toxicité des produits de transformation des

UMR 1085 Inserm, Institut de Recherche en Santé Environnement Travail (Irset), Université Rennes 1

[56] PhIP, MelQx, IQ et AαC.

AHA pour les gènes), toxicité qui a pour conséquence d'induire des mutations de l'ADN pouvant mener à des cancers.

Ces travaux seront menés à l'aide de modèles cellulaires humains des plus pertinents : hépatique (foie), lymphocytaire (sang) et colique (intestin).

Des techniques de spectrométrie de masse[57] multidimensionnelle très récentes permettent d'identifier et de quantifier les adduits à l'ADN dérivés de ces composés présents dans les cellules. Cette analyse permet de :

- Préciser le mécanisme d'action des principales AHA (quel produit de transformation est actif), de découvrir des marqueurs d'exposition (des adduits dont la présence serait une signature de l'exposition des individus) ainsi que d'identifier des gènes de susceptibilité associés à des effets mutagènes et/ou toxiques des AHA ;
- Établir quelles sont les AHA mutagènes et cancérogènes dans des conditions identiques à celles auxquelles l'homme est réellement exposé ;
- Proposer une nouvelle stratégie d'évaluation du pouvoir cancérogène/mutagène des AHA chez l'homme.

« Les amines hétérocycliques aromatiques (AHA) se forment lors de la cuisson de la viande et du poisson ; elles sont également présentes dans la fumée de cigarette ou les gaz d'échappement. »

Résultats :

Les travaux se sont concentrés particulièrement sur un type d'AHA, la AαC[58], qui semble particulièrement toxique. On a ainsi pu déterminer les mécanismes de transformation de cette AHA dans les cellules du foie. Ces cellules transforment ces composés toxiques en leur greffant un composé "glucuronide", dans le but d'en améliorer la solubilité, en vue d'une élimination par les urines. C'est une famille d'enzymes, les UGT, qui effectue cette étape. Dans le cas des AαC, il se forme un glucuronide particulier qui a une forte affinité pour l'ADN et forme des adduits à l'ADN. Nous avons observé les effets des AHA sur trois types de cellules humaines (foie, lymphocytes (globules blancs), intestin). Une forte variabilité en fonction des donneurs des cellules a été mise en évidence. Plusieurs AHA montrent des mécanismes de bioactivation qui mènent à la formation d'adduits que nous pouvons quantifier.

Outre son intérêt pour la compréhension du mécanisme d'action des AHA, contaminants très présents dans notre environnement, cette étude a permis d'identifier de nouveaux marqueurs d'exposition (des adduits à l'ADN) associés aux effets génotoxiques des AHA.

Nous avons également démontré que l'amine hétérocyclique aromatique AαC est particulièrement apte à former des adduits avec l'ADN et paraît être liée à la survenue de certains cancers chez les femmes.

Enfin, notre étude a mis en évidence de fortes variations de susceptibilité entre individus, et aussi permis de mieux comprendre comment la toxicité des AHA pouvait varier entre l'homme et l'animal. Ces variations dépendent des mécanismes de biotransformation spécifiques à l'espèce et montrent la nécessité de reconsidérer la classification de la génotoxicité des AHA chez l'homme.

L'équipe :

Sophie Langouët
UMR 1085 Inserm, IRSET, Université Rennes 1
Valérie Fessard
Anses, Fougères
Robert Turesky
University of Minnesota Cancer Center, Minneapolis

Durée : 18 mois

Financement : 30 K€

Contacts : sophie.langouet@inserm.fr

[57] Cette technique consiste à mesurer la masse de molécules (ou de fragments de celles-ci) ce qui permet de les identifier.
[58] Pour 2-amino-9H-pyrido (2,3-b)indole Amino- α-carboline.

Fibrose hépatique : lien force mécanique et génotoxicité

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

Sophie LANGOUET

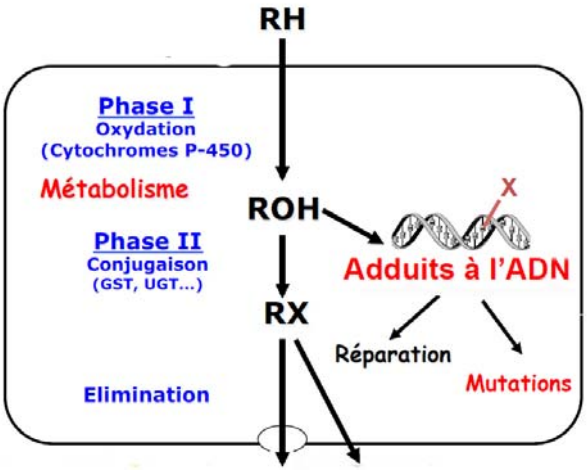
Mots-clés : biotransformation, carcinogènes chimiques, carcinome hépatocellulaire, cirrhose, détoxication, enzymes du métabolisme des xénobiotiques, fibrose, foie, hépatite, hépatocytes humains

En 2012, en France, il y a eu 6.867 nouveaux cas de cancer du foie chez l'homme et 1.586 chez la femme[59][60]. Le carcinome hépatocellulaire (CHC) représente 75% des cancers primitifs du foie ; il tient son nom des cellules du foie à partir desquelles il se développe, les hépatocytes. Plus de 90% des CHC surviennent dans un contexte d'hépatite chronique et de fibrose généralement associée avec des facteurs de risques spécifiques tels que les infections par les virus de l'hépatite B et C, l'alcool, etc. D'autre part, il est admis que les contaminants environnementaux (comme les amines hétérocycliques aromatiques[61]) contribuent fortement à l'augmentation de la fréquence d'atteintes hépatiques chez l'homme, notamment après que ces contaminants aient été transformés par le foie.

Les fonctions du foie

Les fonctions du foie sont multiples. Il joue un rôle majeur dans la synthèse des protéines, il produit la bile qui facilite la digestion des graisses. Il biotransforme les substances toxiques (ou xénobiotiques) qui peuvent être absorbées, qu'il s'agisse d'additifs alimentaires, de médicaments ou de contaminants environnementaux. Cette biotransformation se déroule en trois étapes :

- Phase 1 : oxydation assurée par les enzymes (les monoxygénases) ;
- Phase 2 : réaction de conjugaison, qui consiste à modifier le composé déjà oxydé en lui greffant d'autres molécules ;
- Phase 3 : efflux du produit par l'intermédiaire de protéines de transport membranaires.



Bioactivation des contaminants dans l'environnement (Source : Sophie Langouët)

Ces produits de transformations de la molécule d'origine sont appelés des métabolites. Parfois, ces métabolites peuvent être plus toxiques que la molécule d'origine. On parle alors de bioactivation. Par exemple ces métabolites peuvent se fixer sur l'ADN et modifier son « fonctionnement » (on parle de génotoxicité).

Les fonctions de détoxification du foie peuvent elles-mêmes être modifiées par une maladie chronique associée à une fibrose ou une cirrhose.

UMR 1085 Inserm, Institut de Recherche en Santé Environnement Travail, Université Rennes 1

[59] Estimation Nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie I : Tumeurs solides.
[60] InVS, *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005*.
[61] Cf. projet Toxaha, pp. 24-25.

Le tissu hépatique résulte d'un équilibre constant entre la différenciation, la prolifération et la mort cellulaire, mécanismes eux-mêmes contrôlés par des forces mécaniques qui s'exercent sur les cellules, notamment du fait d'un dépôt excessif de matrice extracellulaire. Chez un patient atteint d'une maladie chronique du foie, l'excès de matrice extracellulaire se traduit par l'apparition d'une fibrose. Cet état entraîne de nouvelles contraintes mécaniques. On soupçonne que celles-ci altèrent le fonctionnement des hépatocytes et les rendent plus sensibles aux composés chimiques potentiellement génotoxiques. De là, un risque de cancer accru.

Le projet de recherche : Mécagénotox

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

L'objectif du projet est de caractériser et modéliser la capacité du foie humain à bioactiver (transformer en espèces plus toxiques) les contaminants environnementaux dans ces situations particulièrement sensibles de fibrose. Pour ce faire, nous combinerons des approches de biologie cellulaire, de biochimie, de biophysique, de chimie analytique et de bio-informatique afin de :

- Comprendre comment les forces de tensions induites sur les hépatocytes par le développement de la fibrose hépatique en modifient la susceptibilité envers certains composés chimiques génotoxiques (en particulier, les amines hétérocycliques aromatiques) ;
- Modéliser le fonctionnement du métabolisme des substances toxiques au cours de la fibrose hépatique afin d'identifier les biomolécules « sensibles » dans le mécanisme de biotransformation.

Le projet Mécagénotox s'articule donc autour de quatre parties :

1. À l'aide de cultures cellulaires en trois dimensions, les effets des contraintes mécaniques sur la capacité métabolique des hépatocytes seront estimés par la mesure de l'activité des principales enzymes du métabolisme concernées.

2. Les étapes au cours de la fibrose, où les hépatocytes sont plus susceptibles de former des lésions à l'ADN provenant de l'exposition à des agents environnementaux, seront identifiées. Ceci, afin de définir les fenêtres de temps pour lesquelles la génotoxicité augmente et les mutations liées principalement aux amines hétérocycliques aromatiques (AHA).

3. Ces études permettront de rechercher de nouveaux marqueurs d'exposition des AHA dans une population à risque.

4. Tenter de modéliser, par des approches mathématiques, le métabolisme des xénobiotiques du foie humain au cours de la fibrose hépatique. La conception de ce nouveau modèle sera d'autant plus utile qu'actuellement, la compréhension du métabolisme des substances toxiques est limitée par le manque de données biologiques et leur très grande diversité. Ce modèle pourra donc servir de base à de nouvelles études (et/ou réflexions).

L'équipe :

Sophie Langouët
UMR 1085 Inserm, IRSET, Université Rennes 1
Ludovic Le Hegarat
Anses, Fougères
Anne Siegel
UMR 6074 Inria, IRISA, Université Rennes 1
Robert Turesky
University of Minnesota Cancer Center, Minneapolis (États-Unis)

Durée : 47 mois

Financement : 199.264 K€

Contacts : sophie.langouet-prigent@inserm.fr

Cancers de la prostate : liens entre les facteurs environnementaux et génétiques

Rôle des facteurs environnementaux, professionnels et génétiques dans les cancers de la prostate

Florence MENEGAUX

Mots-clés : cancers hormono-dépendants, carcinogénèse, gènes de l'horloge, interactions, métabolisme, perturbateurs endocriniens, pesticides, prostate, substances chimiques, travail de nuit, travail posté

Le cancer de la prostate est de loin le cancer le plus fréquent chez l'homme. En 2012, on estime le nombre de nouveaux cas en France à 58.200 par an, devant le cancer du poumon (28.200 nouveaux cas) et le cancer colorectal (23.200 nouveaux cas)[62]. C'est le troisième cancer en termes de mortalité avec 8.900 décès estimés. Depuis les années 1990, une augmentation de son incidence est observée dans la plupart des pays occidentaux, en partie du fait de l'intensification du dépistage[63] par un dosage du PSA[64] *et du vieillissement de la population.*

Bien que les causes de cette maladie soient méconnues, certains facteurs de risque sont aujourd'hui bien identifiés :

- L'âge (l'âge moyen du diagnostic se situe à 70 ans[65]) ;
- L'origine ethnique (les taux d'incidence les plus faibles sont observés dans les populations chinoises et japonaises tandis que le taux d'incidence des populations antillaises est plus élevé que celui de la métropole) ;
- Les antécédents familiaux de cancer de la prostate chez un apparenté du 1er degré (père, frère).

Aux États-Unis, des études ont démontré que les taux d'incidence de cancer de la prostate des migrants asiatiques étaient plus élevés que ceux de leurs pays d'origine. Ce qui suggère que des facteurs tels que les facteurs environnementaux et professionnels, peuvent jouer un rôle dans l'apparition de cette maladie.

De plus, des études épidémiologiques ont suggéré certains facteurs de risque, tels que les perturbateurs endocriniens[66], les pesticides (notamment, les pesticides organochlorés), les solvants, les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), les horaires décalés et le travail de nuit. Mais les résultats de ces premières études sont contradictoires et l'intitulé des emplois ou des secteurs d'activité manque généralement de précision, ce qui fait que les expositions à ces facteurs de risques n'étaient qu'imparfaitement évalués. Ainsi, il est apparu nécessaire de mettre en place des études complémentaires faisant appel à des questionnaires professionnels spécifiques pour évaluer les expositions, des évaluations individuelles de l'exposition par des hygiénistes industriels, à l'utilisation de biomarqueurs d'exposition ou mieux encore, une combinaison de ces méthodes.

U 1018, Équipe Épidémiologie environnementale des Cancers, Inserm, Villejuif

[62] InVS, *Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012 (à partir des données des registres des cancers du réseau Francim)*

[63] *En effet, ce cancer est une maladie à évolution lente, l'augmentation du dépistage a entraîné un « phénomène de rattrapage »). Toutefois, depuis 25 ans, un nombre important de cas a été découvert chez des hommes qui n'avaient pas fait l'objet précédemment de cette détection.*

[64] Pour « *Prostatic Specific Antigene* ». Le PSA est une substance chimique, spécifique de la prostate. Elle n'est fabriquée que par cette glande et son dosage (via une simple prise de sang) permet d'évaluer son état.

[65] Données en France métropolitaine, *e-cancer*, 2009.

[66] Cf. *Les Cahiers de la Recherche*, décembre 2012.

EPICAP est une étude cas-témoins, réalisée en population générale dans le département de l'Hérault (France) qui vise à améliorer la compréhension des mécanismes de survenue des cancers de la prostate.

À partir d'un effectif de :

- 850 nouveaux cas diagnostiqués en 2012-2013 chez des hommes de moins de 75 ans ;
- et 850 témoins, c'est-à-dire des patients indemnes du cancer de la prostate, du même département, qui servent de « référence » choisis pour correspondre aux cas, par exemple en termes d'âge.

Il s'agit d'étudier le rôle des facteurs environnementaux, professionnels et génétiques dans les cancers de la prostate. Est-ce que certains facteurs environnementaux mènent à ces cancers ? Est-ce que l'effet de ces facteurs est modulé par une susceptibilité génétique individuelle ?

Les cas et les témoins sont interrogés par des infirmières en face-à-face, à l'aide d'un questionnaire standardisé sur les caractéristiques sociodémographiques, les antécédents médicaux personnels et familiaux, le mode de vie ainsi que l'historique résidentiel et professionnel complet. Les données anthropométriques sont enregistrées : poids, taille, tour de taille, tour de hanche, etc. D'autre part, des prélèvements de sang (ou à défaut de salive) sont aussi recueillis pour les cas et les témoins (banques de sérum et d'ADN).

Cette étude permettra ainsi de mesurer, avec plus de précision que dans les études précédentes, l'effet de divers facteurs sur le risque de cancer, tels que :

- des prédispositions génétiques individuelles au cancer de la prostate ;
- des facteurs environnementaux, par exemple l'exposition à des perturbateurs endocriniens ;
- le mode de vie, par exemple l'effet du rythme du travail.

EPICAP devrait permettre d'identifier ainsi de possibles facteurs modifiables (c'est-à-dire sur lesquels on peut agir) dans les cancers de la prostate. Du fait de la forte incidence de ces cancers en France, leur éviction permettrait à un nombre non négligeable d'hommes d'être épargnés par cette maladie.

L'équipe :

Florence Ménégaux
U 1018, Équipe Épidémiologie environnementale des Cancers, Inserm, Villejuif
Pierre-Laurent Puig
Centre de Ressource Biologique (CRB) Epigenetec, Inserm U1147, Paris

Durée : 24 mois

Financement Itmo cancer : 200 K€

Contacts : florence.menegaux@inserm.fr

Cancers du testicule et expositions précoces aux pesticides

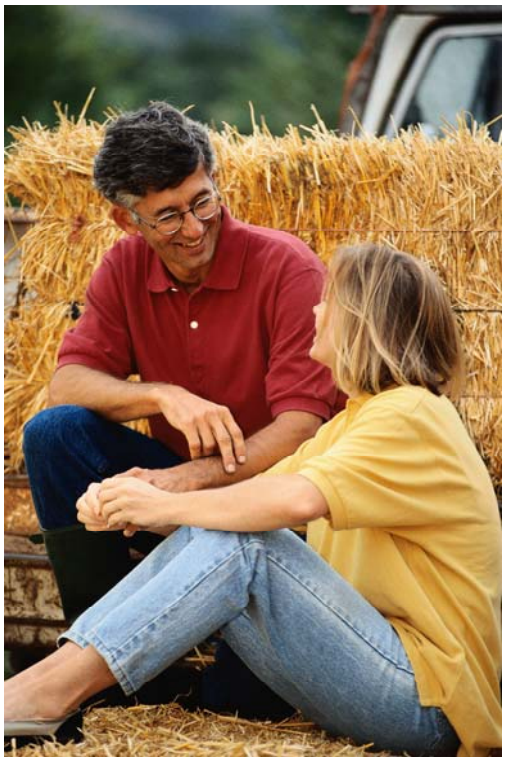
Tumeurs germinales du testicule et expositions précoces aux pesticides

Virginie CHASLES

Mots-clés : étude pilote, développement de l'enfant, expositions environnementales, malformations congénitales, pesticides, système d'information géographique, tumeurs germinales du testicule

Le cancer du testicule représente la forme de cancer la plus fréquente chez les hommes jeunes (de 15 à 45 ans) et son taux d'incidence n'a cessé d'augmenter passant de 3,4 à 6,7 cas pour 100.000 personnes entre 1980 et 2008. Toutefois, il existe des variations géographiques ; les taux les plus élevés se situent en Alsace, Lorraine, Bretagne et Pays de la Loire et les taux les plus bas en Languedoc Roussillon et Ile de France[67], ce qui laisse à penser que des facteurs environnementaux jouent un rôle dans la survenue de ces maladies. Les hypothèses actuelles s'orientent vers le rôle des expositions aux pesticides et aux perturbateurs endocriniens, lors des périodes prénatales. Plusieurs éléments étayent cette hypothèse de l'origine intra utérine : le jeune âge des malades, le fait que ces principales tumeurs germinales du testicule dérivent d'une forme tumorale précancéreuse (dont la présence chez les jeunes enfants a été observée) et l'association entre les cancers du testicule et deux malformations congénitales[68]. Mais, les données épidémiologiques sont rares et peu concordantes. Que ce soit en France comme à l'étranger, très peu d'études ont été réalisées sur les facteurs de risque environnementaux reliés aux phénomènes qui se produisent *in utero*.

Comment connaître l'impact des expositions précoces de la vie ? Touchant à des domaines sensibles tels que la fertilité et la sexualité des sujets, le recrutement d'une population masculine de 18 à 45 ans semble délicat – ces sujets étant plus difficiles à approcher et motiver pour participer à une étude. Comment les sensibiliser, valider les modalités de recrutement et les inciter à participer ? L'étude cas-témoins constitue l'approche la plus appropriée.



Une région pilote : la région Rhône-Alpes

Une étude pilote a été conduite en région Rhône-Alpes pour préparer la mise en place d'une étude cas-témoins française visant à étudier les expositions environnementales aux pesticides pendant les périodes de développement de l'enfant. L'objectif de cette étude était de définir les approches les plus pertinentes pour le recrutement des sujets en France et pour l'évaluation des expositions.

Université Jean Moulin Lyon 3, EA 4129 « Santé, Individu, Société », Lyon

[67] InVS, *Cancer du testicule : évolutions nationales et variations régionales du taux de patients opérés, 1998-2008.*

[68] Cryptorchidie (anomalie de la position du testicule) et hypospadias (malformation de la verge).

Une autre difficulté concerne précisément l'évaluation des expositions environnementales pendant la période périnatale. Comment reconstituer les expositions des sujets sur les périodes prénatales ? Comment recueillir à la fois des données sociodémographiques, des données environnementales et professionnelles et reconstituer rétrospectivement les expositions ?

> *Comment évaluer les expositions environnementales pendant la période périnatale ?*

Le projet de recherche : TESTEPERA[69]

De septembre 2011 à avril 2012, deux séries de cas ont été recrutées par l'unité cancer et environnement du Centre Léon-Bérard (CLB), centre de lutte contre le cancer de Lyon et Rhône-Alpes :

- Série A, patients ayant une tumeur germinale du testicule (TGCT) diagnostiquée en 2008 ;
- Série B, patients ayant une tumeur germinale du testicule (TGCT) diagnostiquée en 2010 ;

Les patients étaient contactés par un courrier co-signé par le médecin référent au Centre Léon-Bérard et le responsable de l'étude. Puis, trois séries de témoins ont été recrutées à la maternité de l'Hôpital de la Croix-Rousse, parmi les conjoints des femmes hospitalisées en suite de couches. Ensuite, nous avons contacté les mères des sujets (ou le plus proche parent vivant), avec leur accord, pour participer à l'étude.

Pour reconstituer les expositions environnementales des sujets sur de longues périodes, les systèmes d'informations géographiques (SIG) sont de plus en plus utilisés. Mais, cette approche nécessite de pouvoir géolocaliser précisément l'adresse des sujets et reconstituer leur historique professionnel et résidentiel. À l'aide d'un questionnaire standardisé, l'ensemble des données nécessaires à l'évaluation des risques a pu être recueilli de manière satisfaisante : antécédents familiaux et médicaux, habitudes de vie, historique professionnel et résidentiel détaillé, exposition à certaines nuisances professionnelles identifiées dans la littérature scientifique (ex. fumées de soudage, matières plastiques, pesticides, solvants…). L'ensemble des adresses de résidence a été répertorié pour les sujets (logements occupés avant 18 ans) et leurs parents (au moment de la grossesse et l'année précédant celle-ci), adresses des établissements scolaires fréquentés pendant l'enfance, etc. Ces données ont été croisées avec les bases de données environnementales régionales et nationales existantes (ex. occupation des sols, données météorologiques, topographiques…) avec un focus sur les expositions aux pesticides environnementales, domestiques[70] et professionnelles.

Bien que cette méthode soit encore peu répandue en France, cette approche novatrice confirme la possibilité de concevoir un système d'information géographique (SIG) de manière rétrospective sur plusieurs décennies. De plus, cette étude pilote a permis de comparer différentes approches pour le recrutement de cas et de témoins : contacts directs ou indirects, par courrier, téléphone… Elle a mis en évidence de fortes disparités selon les différents modes de recrutement testés, soulignant essentiellement l'importance de la brièveté du délai entre le diagnostic de tumeurs et le recrutement dans la cohorte.

Cette étude sert de base à la réalisation d'une étude avec des effectifs plus importants, concernant la France entière. Cette extension est d'autant plus

[69] Tumeurs générales du TESTicule : étude des Expositions Professionnelles et Environnementales en Rhône-Alpes.
[70] Mesures réalisées dans des poussières domestiques de 239 foyers volontaires.

souhaitable que les sujets sont mobiles (variations interrégionales) et que le territoire agricole français a connu, au cours des dernières décennies, une artificialisation croissante, c'est-à-dire un rapprochement des populations vers les zones d'application des pesticides. Les espaces périphériques des aires urbaines sont les plus concernés, aux alentours des villes, le long des réseaux routiers et des vallées.

L'équipe :

Virginie Chasles
Université Jean Moulin Lyon 3, EA 4129 « Santé, Individu, Société », Lyon
Dr. Béatrice Fervers, Professeur associé
Unité Cancer et Environnement, Centre Léon Bérard, Lyon
Rémy Béranger
Unité Cancer et Environnement, Centre Léon Bérard, Lyon
Jeffrey Blain
Centre Léon Bérard (Unité Cancer et Environnement) & Université Jean Moulin Lyon 3
Élodie Faure
Unité Cancer et Environnement, Centre Léon Bérard, Lyon
Dr. Joachim Schuz
Section Environnement et Rayonnement, Circ, Lyon
Dr. Aude Flechon
Département d'Oncologie médicale, Centre Léon Bérard, Lyon
Dr. Helen Boyle
Département d'Oncologie médicale, Centre Léon Bérard, Lyon
Dr. Barbara Charbotel
Unité UMRESTTE, Université Lyon 1

Durée : 18 mois

Financement INCa : 38 K€

Contacts : virginie.chasles@univ-lyon3.fr

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

Denis HEMON et Jérémie RUDANT

Mots-clés : champs électromagnétiques à extrêmement basse fréquence, enfant, exposition domestique, facteurs génétiques et environnementaux, géolocalisation, leucémies aiguës, pesticides, radon, risques suspectés, trafic automobile.

Les cancers se présentent de façon très différente chez l'enfant et chez l'adulte. Beaucoup plus rares chez l'enfant, ils n'en demeurent pas moins un problème important de santé publique et constituent la deuxième cause de mortalité infantile après les accidents. Ainsi, en France, on compte environ 1.700 nouveaux cas de cancer de l'enfant par an. Le *sex ratio* garçon/fille est de 1,2 ; ce qui signifie que le risque observé est 20% plus élevé chez les garçons que chez les filles. L'origine de ces cancers dépend du type de cancer, elle reste mal connue. Toutefois certains facteurs de risques ont été identifiés pour certains cancers :

- Des facteurs infectieux. Par exemple le Virus Epstein-Barr est impliqué dans une partie des lymphomes de Burkitt et de Hodgkin occidentaux ;
- Des facteurs de susceptibilité génétique. Certaines anomalies génétiques et aberrations chromosomiques. Par exemple, la trisomie 21 est associée à un risque très élevé de leucémie myéloïde ;
- Des déficits immunitaires innés ou acquis (lymphomes) ;
- Les radiations ionisantes à fortes doses ;
- Certaines chimiothérapies (leucémogènes).

On soupçonne également des facteurs environnementaux.

Les facteurs environnementaux suspectés :

Parmi les hypothèses de facteurs environnementaux le plus souvent mentionnées, figurent :

- ***Les champs électromagnétiques*** à extrêmement basses fréquences (CEM-EBF)[71] sont classés cancérogènes possibles (2B) par le Centre international de recherche sur le cancer de l'OMS car des incertitudes persistent sur leurs effets.
- ***Le trafic automobile*** : des études portant sur le rôle du trafic automobile suggèrent que la proximité immédiate de routes à trafic intense pourrait augmenter le risque de leucémie de l'enfant. Le trafic routier est notamment source d'exposition au benzène. De même, la proximité immédiate des garages ou de stations-services pourrait être un facteur de risque.
- ***Le radon*** : une association entre la concentration de radon dans l'habitat et le risque de leucémie de l'enfant a été retrouvée dans la plupart des études écologiques. En France, une association modérée mais positive entre le radon et la leucémie myéloïde a été observée.
- ***Des causes infectieuses*** : la leucémie pourrait résulter d'une réponse immunitaire

[71] Émis par les installations électriques et les dispositifs de transport de l'électricité.

disproportionnée à une infection, en particulier chez les enfants trop peu exposés aux microbes dans la petite enfance ou présentant une certaine susceptibilité génétique.

- ***Les pesticides*** : la littérature évoque de façon répétée le rôle de l'exposition domestique aux pesticides dans les cancers de l'enfant sans qu'un pesticide n'ait pu être clairement identifié.

> *Les cancers se présentent de façon très différente chez l'enfant et chez l'adulte.*

Le projet de recherche : GÉOCAP-PAST

Ce projet s'inscrit dans le cadre du projet GEOCAP[72] qui vise à chercher des corrélations entre les cancers pédiatriques et des expositions résidentielles à des facteurs de risques suspectés : notamment les radiations ionisantes d'origine naturelle, la proximité de sites nucléaires, le trafic routier, la proximité de lignes à haute tension, les expositions aux pesticides liées aux activités agricoles. C'est ainsi qu'ont été et sont comparées les expositions d'enfants diagnostiqués d'une leucémie entre 2002 et 2010 (soit environ 470 cas par an et 4.230 cas de 2002 à 2010), identifiés à partir du Registre national des hémopathies malignes de l'enfant, et une population témoin de population générale (5.000 adresses témoins par an, échantillonnées par l'INSEE, et représentatives des enfants de moins de 15 ans, soit 45.000 de 2002 à 2010).

Jusqu'à maintenant, seules les adresses de résidence au moment du diagnostic des cas pouvaient être recueillies à l'occasion du traitement. Or, le lieu de résidence n'est pas nécessairement le même au moment du diagnostic et lors de la conception et la grossesse, période au cours de laquelle est probablement initiée la leucémogénèse dans un certain nombre de cas.

L'objectif du projet GÉOCAP-PAST est d'évaluer la possibilité de prendre en compte les expositions à cette période. Parmi les questions qui se posent :

- Est-il possible de recueillir l'adresse de résidences, non pas lors du diagnostic, mais à la naissance des enfants concernés, via les données de l'état civil ?
- Si oui, est-il possible d'accéder aux bulletins de naissance qui n'étaient pas informatisés avant 2010 ? Comment et dans quelles conditions ? Un test portera donc sur les 940 cas de leucémie diagnostiqués en 2003 et 2004 et nés dans une commune française entre 1990 et 2004. S'il est possible d'obtenir au moins 90 % des adresses de résidence à la naissance, le test s'avérera concluant.
- Si le test est concluant, il sera alors possible de définir le coût nécessaire à l'obtention des actes de naissance et d'étendre la démarche à l'ensemble des cas du registre diagnostiqués et nés depuis 1990 (soit 9.047 cas d'hémopathies malignes de l'enfant pour la période 1990-2009 dont 7.427 cas de leucémies aigues et 3.530 de lymphomes). Ce qui permettra de disposer de résultats significatifs – l'ensemble des sujets étant inclus dans les analyses finales.

La disponibilité des adresses des sujets, non seulement au moment du diagnostic mais aussi à leur naissance, fournirait des informations utiles à la recherche des causes des leucémies de l'enfant et à long terme, pourrait donc contribuer à leur prévention.

L'équipe :

Denis Hémon
Inserm CESP U1018 Équipe 6, Villejuif

Durée : 21 mois

Financement Itmo Cancer : 22 048 K€

Contacts : denis.hemon@inserm.fr

[72] GEOlocalisation des Cancers Pédiatriques.

Leucémies aiguës de l'enfant : interactions gène-environnement

Interactions gène-environnement et leucémies aiguës de l'enfant : analyse de l'enquête ESTELLE

Jacqueline CLAVEL et Jérémie RUDANT

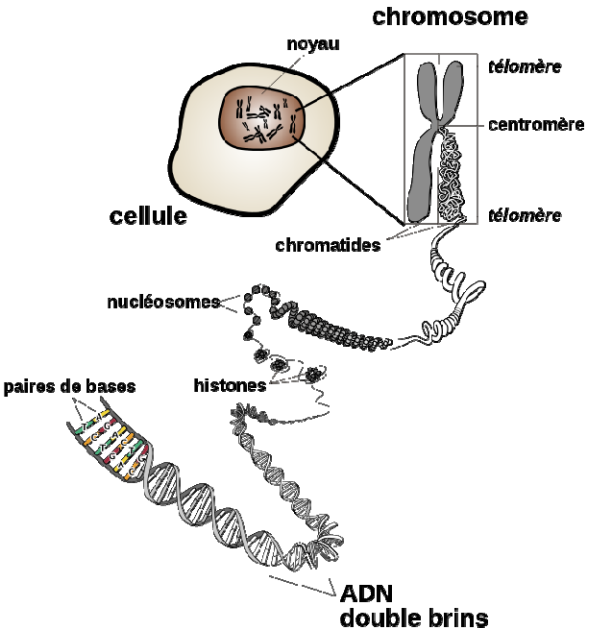
Mots-clés : enfant, interactions gène-environnement, leucémies aiguës, lymphocytes, polymorphismes, prédisposition

La leucémie est un cancer qui atteint les cellules souches sanguines. Dans des conditions normales, ces cellules évoluent pour donner naissance à des globules blancs ou des globules rouges. En cas de leucémie, les cellules souches ont un comportement anormal, qui se traduit par un envahissement de la moelle osseuse puis du sang par des cellules non fonctionnelles. La fréquence des leucémies est relativement faible mais, chez l'enfant, c'est le type de cancer le plus fréquent. Elle survient généralement avant l'âge de 5 ans, et représente 29% des cancers en pédiatrie[73]. Son incidence est un peu plus élevée chez le garçon que chez la fille (avec un *sex ratio* de 1,2). Ce projet traite de la leucémie aiguë, qui est la plus fréquente. En France elle concerne 470 nouveaux cas par an.

On pense que le développement de la maladie est multi-étapes. Depuis vingt ans, les preuves d'une initiation prénatale des leucémies aiguës de l'enfant se sont accumulées. Ainsi, des jumeaux monozygotes[74], atteints de cette leucémie, se sont avérés être porteurs d'un même clone leucémique, originaire d'une seule cellule, transmis de l'un à l'autre à travers le placenta. Des cellules pré-leucémiques seraient aussi présentes chez environ 1% des nouveau-nés alors qu'un enfant sur 1.500 sera atteint de leucémie aiguë avant ses 15 ans. Ce qui suggère qu'un deuxième événement serait nécessaire pour mener à l'apparition d'une cellule leucémique.

Les facteurs de risques identifiés

Les facteurs qui induisent la formation d'une cellule leucémique sont vraisemblablement multiples. Très peu d'entre eux sont établis comme facteurs de risque certains.



La structure et la localisation d'un chromosome
(Source : Wiki Commons)

Des facteurs génétiques *:*

On a constaté par exemple que certaines anomalies génétiques, comme la trisomie 21, prédisposent à la

[73] InVS, *Incidence des cancers de l'enfant en France : données des registres pédiatriques nationaux, 2000-2004* (BEH 49-50/28 décembre 2010). http://opac.invs.sante.fr/doc_num.php?explnum_id=86

[74] Issus du même ovule fécondé.

maladie ; elle multiplie par 50 environ le risque de leucémie aiguë myéloblastique[75] et par 10 environ le risque de leucémie aiguë lymphoblastique. Les facteurs non génétiques établis sont très peu nombreux. Outre la trisomie 21, d'autres anomalies génétiques semblent jouer un rôle dans le risque de développer une leucémie aiguë. Grâce aux études d'associations pangénomiques, il a été possible d'établir que certains polymorphismes[76] sont liés à un risque accru de leucémie aiguë. Par exemple :

- Les anomalies du gène Ikaros (IKZF1) ne lui permettraient pas de jouer son rôle de différenciation des cellules (lymphocytes) et pourraient entraîner une dérégulation du mécanisme ;
- Le gène ARID5B est aussi associé à la leucémie aiguë lymphoblastique. Impliqué dans la différenciation de la lignée lymphoïde, il semble avoir un rôle dans la défense immunitaire.

Si ces différentes anomalies sont associées aux leucémies aiguës de l'enfant, le rôle exact de chaque gène demeure inconnu : comment modulent-ils le risque de développer de telles maladies ?

> *« Comment les gènes modulent-ils, chez l'enfant, le risque de développer des leucémies aiguës ? »*

Des facteurs environnementaux

L'exposition aux radiations à forte dose *in utero* ou dans l'enfance (essentiellement dans le cadre de radiothérapies) ou à des chimiothérapies anticancéreuses ont été associées à l'augmentation du nombre de leucémies aiguës. De même, la littérature évoque de façon répétée un rôle de l'exposition domestique aux pesticides dans les leucémies de l'enfant, sans qu'un pesticide en particulier n'ait pu être incriminé. Plusieurs études évoquent également un rôle des expositions au trafic automobile ou aux stations-service, sources environnementales de benzène (facteur de risque de leucémie établi à forte dose chez l'adulte et classé cancérogène certain par le Circ[77]). Parmi les autres substances incriminées, susceptibles d'augmenter le risque de leucémie, figurent aussi les rayonnements ionisants naturels (ex. radon…) ou des radiations ionisantes à faible dose d'origine médicale. Le rôle du tabagisme parental a été beaucoup étudié ; le tabagisme paternel préconceptionnel est associé positivement aux leucémies ou lymphomes de l'enfant, suggérant des modifications génétiques des spermatozoïdes transmissibles à l'enfant.

Le projet de recherche : IGE-ESTELLE

La découverte récente des polymorphismes liés au risque de leucémies aiguës de l'enfant modifie profondément le champ de la recherche sur les causes de ces maladies. Certains des facteurs de risque environnementaux suspectés pourraient modifier l'effet de ces gènes, par exemple en modulant leur expression, et inversement, ces gènes pourraient influer sur l'effet de ces facteurs environnementaux au niveau de l'organisme. C'est cette question que traite le projet IGE-ESTELLE.

Le projet utilise les données issues de deux études précédentes :

- ESTELLE, enquête cas-témoins nationale réalisée en 2010-2012, incluant 748 cas de leucémies aiguës et 1.421 témoins. Parmi eux : 535 trios cas complets (père, mère, enfant) ont eu un prélèvement d'ADN.
- ESCALE : 589 cas de leucémies aiguës, 570 témoins et 324 trios cas complets génotypés.

L'objectif est d'étudier le rôle des facteurs environnementaux et infectieux ainsi que des interactions gène-environnement dans les leucémies de l'enfant. Le projet approfondira les hypothèses

[75] On distingue deux grands types de leucémies aiguës selon la nature des cellules infectées : myéloblastique (cellules immatures qui prennent naissance dans la moelle osseuse, c'est-à-dire dans la lignée myéloïde) et lymphoblastique (multiplication des lymphocytes défaillants).
[76] Variations entre individus dans la séquence des gènes.
[77] Centre international de recherche sur le cancer.

précitées en termes de facteurs de risques environnementaux et infectieux et approfondira l'étude des interactions entre ces facteurs et les gènes Ikaros (IKZF1) et ARID5B. Puis, l'étude sera étendue à d'autres effets combinés impliquant d'autres gènes, identifiés dans les études d'associations pangénomiques plus récentes.

L'équipe :

Jacqueline Clavel
Inserm U1018, CESP Équipe d'Épidémiologie Environnementale des Cancers, Villejuif
Emmanuelle Genin
Inserm U1078, Génétique, Génomique Fonctionnelle et Biotechnologies, Brest

Durée : 27 mois

Financement Itmo Cancer : 170.745 K€

Contacts : jacqueline.clavel@inserm.fr

Tumeurs cérébrales chez les jeunes et téléphonie mobile

Technologies de communication, environnement et tumeurs cérébrales chez les jeunes

Brigitte LACOUR

Mots-clés : cerveau, tumeurs, enfants, adolescents, champs électromagnétiques, radiofréquences, extrêmement basses fréquences, téléphonie mobile, degré d'exposition, usage

Alors que les tumeurs cérébrales représentent chez l'enfant le deuxième type de tumeur le plus fréquent (23%) après les leucémies[78], les facteurs de risque reconnus sont peu nombreux : quelques prédispositions génétiques (neurofibromatose, sclérose tubéreuse…), les expositions aux radiations ionisantes à forte dose (radiothérapie, accident nucléaire…) et les traitements par chimiothérapie ou immunosuppresseurs.

Des facteurs environnementaux sont suspectés, comme l'exposition aux champs électromagnétiques incluant le téléphone mobile qui transmet des ondes « radiofréquences » et « extrêmement basses fréquences ».

L'usage des technologies radiofréquences s'est fortement amplifié ces vingt dernières années, avec l'apparition de nouvelles fonctionnalités pour les communications mobiles, l'essor des normes Bluetooth, du Wi-Fi, des nouvelles générations de téléphonie mobile, les objets connectés, etc. Cette évolution s'accompagne de multiples questions et d'inquiétudes diverses, notamment sur les possibles impacts sur la santé des utilisateurs. Ainsi, en 2011, le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a classé les radiofréquences comme peut-être cancérogènes pour l'homme (Groupe 2B), sur la base de l'observation chez l'adulte d'un risque accru de gliome (un type de cancer malin du cerveau) associé à une utilisation intensive du téléphone portable.

Le cas de l'enfant

Les téléphones mobiles sont désormais utilisés par des enfants de plus en plus jeunes, ce qui est à l'origine de préoccupations particulières. En effet, leur système nerveux en développement est probablement plus sensible aux champs électromagnétiques. De plus, compte tenu de la taille du crâne, les ondes radiofréquences pourraient être absorbées différemment de chez l'adulte. Enfin, l'utilisation précoce et intense dès l'enfance se traduit par une durée d'exposition plus longue comparée à un début d'utilisation à l'âge adulte.

Aucune donnée sur l'exposition aux radiofréquences durant l'enfance n'a été recueillie dans l'étude INTERPHONE (période 2000-2004)[79] et l'étude CEFALO (période 2004 à 2008) n'a porté que sur un nombre limité d'utilisateurs intensifs de téléphones[80].

Les connaissances actuelles suggèrent que les effets de l'exposition aux radiofréquences surviennent dans les derniers stades du processus de la cancérogénèse (= transformation des cellules normales en cellules tumorales). Il semble ainsi raisonnable de faire l'hypothèse d'un délai de l'ordre de 7 à 8 ans entre l'exposition aux radiofréquences et le diagnostic de tumeur cérébrale. Compte tenu du peu d'utilisateurs de téléphone âgés de moins de 12 ans par le passé, c'est dans la tranche d'âge 15-24 ans qu'on s'attend à voir se développer d'éventuelles tumeurs liées à

[78] INCa, *Les Cancers en France*. Édition 2013 p. 23

[79] Etude internationale regroupant 13 pays incluant plus de 5000 personnes adultes atteintes de 2 types de tumeurs du cerveau entre 2000 et 2004.

[80] Etude internationale réunissant la Norvège, la Suisse, la Suède et le Danemark incluant 352 cas entre 2004 et 2008.

l'usage du téléphone. Cependant, il est possible que ce délai soit plus court chez les enfants plus jeunes. Etant donné l'augmentation de l'utilisation chez les 8-10 ans dans les 10 dernières années, il est intéressant d'étudier aussi les tumeurs chez les enfants âgés de 10 à 14 ans.

> *Le Centre international de recherche sur le cancer a classé les radiofréquences comme peut-être cancérogènes pour l'homme.*

Le projet de recherche : MOBI-KIDS

L'objectif de MOBI-KIDS est d'évaluer, chez l'enfant et l'adolescent âgé de 10 à 24 ans, le risque potentiel de tumeur cérébrale lié à l'exposition aux radiofréquences et aux extrêmement basses fréquences générées par le téléphone mobile. Il s'agit d'une étude cas-témoins, c'est-à-dire qu'on sélectionne des jeunes patients atteints d'une tumeur cérébrale (les « cas ») et qu'on compare l'usage qu'ils faisaient de leur téléphone à celui de jeunes qui ne sont pas atteints de tumeur (les « témoins »). La participation de 15 pays a été requise : Allemagne, Australie, Autriche, Canada, Corée, Espagne, France, Grèce, Israël, Italie, Nouvelle-Zélande, Pays-Bas, Taïwan et, dernièrement, Inde et Japon. Pour chaque cas de tumeur cérébrale, deux témoins sont recrutés, de même âge, sexe et lieu de résidence. Ceci permet d'envisager 1000 cas inclus et 2000 témoins au niveau international. La contribution française de 100 cas et 200 témoins représentera 10% dans l'étude internationale. Fin juin 2014, le consortium mondial avait recruté environ 700 cas, c'est-à-dire plus des 2/3 de la cible.

Un questionnaire détaillé est soumis à la population étudiée (cas et témoins), avec l'aide requise des parents pour les enfants âgés de moins de 13 ans. Il vise notamment à établir un historique détaillé de l'utilisation du téléphone mobile (appels vocaux, échange de données et SMS séparés) et des autres moyens de communication sans fil, ainsi que l'éventuelle exposition à d'autres sources importantes d'ondes dans l'environnement. Lors des entretiens, la façon de tenir le téléphone mobile (côté, position…) est précisée car l'exposition aux ondes est localisée et le côté du cerveau exposé doit être évalué le plus précisément possible. Une base de données contenant les photos d'un large éventail de téléphones mobiles est présentée aux jeunes participants pour les aider à identifier leurs anciens appareils. Sont également renseignés dans le questionnaire, les historiques des domiciles, établissements scolaires et activités professionnelles, ainsi que des questions sur d'autres facteurs de risque soupçonnés[81].

L'historique d'utilisation du téléphone mobile, rapporté par le sujet lui-même, peut s'avérer inexact (biais de mémoire, mauvaise estimation…). De fausses informations invalideraient les efforts fournis pour estimer le degré d'exposition ; elles doivent donc être recoupées avec d'autres informations : données de consommation, type d'abonnement, relevés fournis par les opérateurs, avec l'accord des participants.

Enfin, pour les cas, des informations sur la tumeur sont rassemblées, notamment sur sa nature et sa localisation précise. Un groupe international d'experts sera constitué pour vérifier la qualité et la validité de ces données.

[81] Il est à noter qu'exception faite de l'irradiation thérapeutique de la tête, aucun autre facteur de risque de tumeur cérébrale n'a été fermement identifié. On renseignera toutefois un certain nombre de facteurs soupçonnés d'être des facteurs de risque: antécédents familiaux ou personnels d'allergies, maladies infectieuses (grippe, varicelle…) chez la mère pendant la grossesse et chez l'enfant. Le pays de naissance du participant, de ses parents et de ses grands-parents est demandé en raison d'une répartition différente des tumeurs cérébrales selon l'origine géographique.

Lorsque tous les pays auront terminé leur recrutement et que tous les questionnaires auront été validés, l'analyse des données sera réalisée au niveau international, seule garantie d'une puissance statistique satisfaisante. Elle débutera en 2015 et les premiers résultats seront disponibles en 2016.

L'équipe :

Brigitte Lacour
ARECEA, Registre National des Tumeurs Solides de l'Enfant, CHU Vandœuvre-lès-Nancy
Martine Hours
UMR T 9405 IFSTTAR, Bron-Lyon
Elisabeth Cardis
Centre de Recherche en Épidémiologie Environnementale (CREAL), Barcelone

Durée : 36 mois

Financement : Commission Européenne, Anses, INCa, Ligue contre le cancer, Fondation Pfizer

Contacts : brigitte.lacour@univ-lorraine.fr

Rayonnement ultraviolet et hémopathies malignes de l'enfant

Exposition résidentielle au rayonnement ultraviolet solaire et hémopathies lymphoïdes malignes de l'enfant

Jean-François DORE

Mots-clés : enfant, exposition récréative, exposition résidentielle, hémopathies malignes, irradiation, leucémies, lymphomes, rayons solaires, UV

L'exposition excessive aux rayons solaires peut endommager la peau, les yeux et le système immunitaire. Ce point est à rapprocher du fait que l'habitude de s'exposer au soleil a progressé au cours de ces trente dernières années alors que la protection par la couche d'ozone diminuait. La gravité des effets dépend de la longueur d'onde, de l'intensité des rayons et de la durée d'exposition. L'effet aigu, le mieux connu, est le coup de soleil. Mais il y a d'autres conséquences. À long terme, les rayonnements ultraviolets provoquent un vieillissement prématuré de la peau ; ils pénètrent dans le derme et détruisent les fibres de collagène[82] et d'élastine[83]. Dans les cas les plus graves, un cancer peut apparaître. C'est une idée fausse de croire que leur localisation se limite à la peau ou à l'organe de la vision. On les soupçonne en particulier d'influencer le développement d'autres cancers.

Chaque année en France métropolitaine, on dénombre 35.000 nouveaux cas d'hémopathies malignes[84]. Les hémopathies malignes regroupent tous les cancers ayant pour origine les cellules sanguines, dont les leucémies ou les lymphomes. Or, les prédispositions génétiques et les facteurs de risques avérés n'expliquent qu'une petite partie de l'incidence observée. Parmi les facteurs de risques évoqués figurent les liens avec l'environnement, dont l'exposition naturelle aux rayonnements ultraviolets à cause de leurs effets immunosuppresseurs.

Mais les résultats des études cas-témoins et des études écologiques sont contradictoires : certaines évoquant une association entre lymphome et exposition solaire, d'autres pas.



Chez l'enfant, dont les lymphomes diffèrent notablement de ceux de l'adulte, il n'existe pratiquement pas de données sur le rôle éventuel des expositions aux rayons solaires. Pourtant, on peut penser que les stimulations précoces du système immunitaire jouent vraisemblablement un rôle majeur dans le risque de plusieurs hémopathies malignes de l'enfant. Parmi ces stimulations du système immunitaire, les infections banales des premiers âges, l'allaitement et les allergies semblent liés négativement au risque de leucémies aiguës et de lymphomes de l'enfant. Reste le cas de l'effet de l'exposition aux rayonnements ultraviolets.

Centre de recherche en cancérologie, Inserm UMR 1056, Lyon

[82] Protéine présente dans la peau, les cartilages, les tendons, les ligaments et dans les tissus conjonctifs.
[83] Protéine présente dans de nombreux tissus, dont la peau, les gros vaisseaux sanguins et les ligaments.
[84] InVS, *Incidence des hémopathies malignes en France, entre 1980 et 2012* (réseau des registres des cancers Francim).

À partir de données suffisantes, la question est de savoir quel est le rôle éventuel de l'exposition résidentielle ambiante aux ultraviolets.

> *Parmi les facteurs de risques évoqués figurent les liens avec l'environnement, dont l'exposition naturelle aux rayonnements ultraviolets à cause de leurs effets immunosuppresseurs.*

Le projet de recherche : HeLME-UV

L'objectif principal de ce projet est d'étudier l'influence des rayonnements ultraviolets dans les hémopathies malignes de l'enfant, conjointement à d'autres expositions environnementales (ex. pollution atmosphérique, trafic routier…).

Il bénéficie de la disponibilité des bases de données Eurosun[85] (irradiation UV au sol en Europe), du registre national des hémopathies malignes de l'enfant. La couverture des registres des cancers s'étant en effet développée en France et en Europe, il est désormais possible d'analyser les variations géographiques et temporelles d'incidence des hémopathies malignes avec leurs sources de variation. D'autre part, le projet bénéficie des acquis des études GEOCAP[86] et ESCALE[87].

L'ensemble de ces données permet d'évaluer l'exposition solaire résidentielle des enfants atteints de leucémies aiguës et de lymphomes et de la comparer à celle de la population :

- Le géocodage de l'adresse de chaque sujet sera associé à l'irradiation UV, moyennée pour les cinq années précédant le diagnostic.
- Les variations spatiales et temporelles des niveaux d'irradiation UV seront étudiées à l'échelle des départements. Pour chaque département, les niveaux annuels d'irradiation UV-A et UV-B seront calculés à partir de la base de données Eurosun, pour les périodes 1988-1992, 1993-1997, 1998-2002 et 2003-2007.

Cette étude au niveau de l'individu sera complétée par une approche écologique, fondée sur la comparaison entre la distribution géographique des hémopathies malignes de l'enfant et le niveau d'irradiation UV de chaque département.

Enfin, parmi les cancers qui peuvent apparaître à un jeune âge, figure le mélanome, cancer lié principalement à l'exposition au soleil, notamment durant l'enfance. On peut donc tenter d'utiliser la mortalité par mélanome avant 50 ans comme indicateur d'exposition intermittente au soleil. Il sera alors intéressant de chercher une corrélation entre la mortalité par mélanome avant l'âge de 50 ans et l'incidence des hémopathies malignes de l'enfant sur la période 1990-2010.

Un objectif secondaire du projet est d'étudier conjointement le rôle des expositions résidentielles aux UV et celles aux polluants liés au trafic routier dans la survenue de ces maladies chez l'enfant. Jusqu'à présent, très peu d'études associaient approche cas-témoins et approche écologique. C'est la grande originalité du projet HeLME-UV.

L'équipe :

Jean-François Doré
Centre de recherche en cancérologie, Inserm UMR 1056, Lyon
Jacqueline Clavel
Inserm U1018, CESP Équipe d'Épidémiologie Environnementale des Cancers, Villejuif
Mathieu Boniol
International Prevention Research Institute, Lyon

Durée : 24 mois

Financement : 71,7 K€

Contacts : jean-francois.dore@lyon.unicancer.fr

[85] Résolution 10 Kms.
[86] Enquête nationale exhaustive sur la résidence au moment du diagnostic (2002-2010) : voir article pp. 34-35.
[87] Échantillon incomplet, histoire résidentielle depuis la conception (2003-2004).

Les modèles d'évaluation et les biomarqueurs

En parallèle de travaux visant à corréler les expositions et la survenue de cancers sur des populations parfois importantes, d'autre projets cherchent à développer des modèles cellulaires ou animaux permettant de mieux comprendre comment un cancer peut apparaître.

Les projets d'épidémiologie, qui consistent à suivre de vastes populations pour tenter de faire un lien entre une exposition, des caractéristiques génétiques, et la survenue d'un cancer, sont des outils puissants, même si leur interprétation demande du recul, une relation statistique n'étant pas une preuve suffisante de l'existence d'un lien de cause à effet. Ces travaux d'épidémiologie sont complétés par de nombreux travaux tentant de comprendre l'interaction entre un agent agresseur donné et une cellule. Il peut s'agir de comprendre l'enchaînement de phénomènes qui mènent à un cancer mais aussi de trouver des signatures moléculaires qui puissent permettre d'identifier cette marche vers le cancer.

Deux de ces projets visent à déterminer si les amines hétérocycliques aromatiques (produits qui se forment par exemple, lors de la cuisson de la viande), ne pourraient pas induire des cancers. Dans ce type de projet, des lignées cellulaires humaines sont exposées à ces substances ; puis, on étudie la manière dont les cellules tentent de neutraliser cet agresseur et comment leur ADN peut être endommagé.

Un troisième projet vise à étudier comment de faibles doses de rayonnement UV peuvent affecter des cellules humaines. Cette étude ne peut être menée directement, l'effet des faibles doses étant noyé dans l'activité normale des cellules. Pour tenter de mieux comprendre les phénomènes mis en jeux, une culture de cellules cutanées (présentant une anomalie génétique qui les rend sensibles) a été mise au point. Ce concept pourrait être étendu à la compréhension de l'effet de faibles doses d'autres agresseurs.

Une autre étude vise à identifier des biomarqueurs qui apparaissent lorsqu'un début de toxicité s'enclenche suite à une exposition environnementale, c'est-à-dire lorsque les premières cellules commencent à avoir un fonctionnement anormal. Cette étude est difficilement envisageable sur une population humaine, car elle demanderait des analyses multiples sur des temps très longs (un cancer peut mettre plusieurs dizaines d'années à apparaître). Ce projet sera réalisé chez le chien, dans un centre hospitalier vétérinaire. Chez cet animal, on note des similitudes avec l'homme en ce qui concerne certains cancers environnementaux, et surtout, la durée de vie moyenne du chien étant de 8 à 10 fois inférieure à celle de l'homme, tout est en effet accéléré.

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

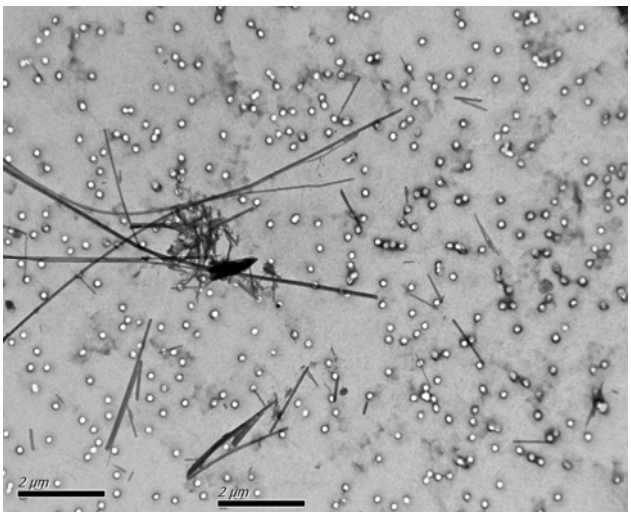
Barbara CHARBOTEL

Mots-clés : fibres d'amiante, maladie professionnelle, ovaire, tumeurs épithéliales

Le terme « amiante » désigne un ensemble de silicates hydratés (principalement des silicates de magnésium et de fer) créés naturellement au cours du métamorphisme des roches et transformés en fibres minérales par un processus mécanique. Les fibres d'amiante ont des propriétés remarquables : physiques (résistance au feu, résistance mécanique élevée aux frottements et à la traction, faible conductivité thermique et électrique…) et chimiques (résistance aux agressions chimiques…). Bien que la dangerosité de l'amiante ait été connue depuis le début du XXe siècle, ces propriétés, associées au faible coût d'extraction de l'amiante, ont favorisé l'utilisation massive des fibres d'amiante sous de multiples formes et dans de nombreux domaines (ex. fabrication de textiles et de produits en amiante ciment, confection de filtres, industrie du papier…) jusqu'à son interdiction totale en 1997 en France.

La morphologie et la dimension des fibres sont deux critères déterminants du pouvoir pathogène de l'amiante - la principale voie d'entrée des fibres dans l'organisme étant l'inhalation. Les principaux cancers liés à une exposition sont le cancer du poumon et le mésothéliome, ce dernier touchant essentiellement la plèvre (membrane entourant les poumons) mais aussi le péritoine (membranes entourant les viscères) et le péricarde (membrane entourant le cœur). Qu'en est-il des autres localisations ?

En 2009, le Centre international de recherche sur le cancer (Circ) a classé l'amiante comme agent cancérogène certain pour l'ovaire. En effet, plusieurs études épidémiologiques, réalisées dans différents pays industrialisés, ont mis en évidence un excès de risque de cancer de l'ovaire chez des femmes qui avaient été exposées à l'amiante personnellement ou par le biais de leur conjoint. L'avis des experts réunis par le Circ s'appuie également sur des arguments biologiques ; des accumulations de fibres d'amiante ont été observées dans du tissu ovarien sain de patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire et exposées aux fibres d'amiante.



Amiante

L'amiante cancérogène certain pour l'ovaire

À la différence du cancer du sein, le cancer de l'ovaire n'est pas très fréquent en France mais il est d'une extrême gravité. Avec 4.375 nouveaux cas diagnostiqués en 2005[88], il se situe au 7ème rang des cancers féminins[89] et au 5ème rang des décès par cancer chez la femme. Dans 80% des cas, il est d'origine épithéliale[90] (80%) et diagnostiqué à un stade avancé.

[88] InVS, *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005*.
[89] Taux d'incidence : 8,1 pour 100.000 personnes.
[90] Tissu des cellules.

Différentes hypothèses ont été émises concernant les professions à risque ou des expositions professionnelles susceptibles d'accroître le risque de cancer de l'ovaire, mais les données disponibles ne sont pas homogènes et ne permettent pas de tirer des conclusions. En effet, les études qui mettent en évidence un risque accru de cancer de l'ovaire ont porté essentiellement sur des cohortes de femmes fortement exposées aux fibres d'amiante. Les effets à faible dose sont inconnus. Aucune donnée française n'est disponible sur le sujet.

> *« L'objectif de cette étude est d'évaluer la fréquence de l'exposition aux fibres d'amiante chez les femmes présentant un cancer de l'ovaire. »*

Le projet de recherche : Evamovaire

L'objectif de cette étude est d'évaluer la fréquence de l'exposition aux fibres d'amiante chez les femmes présentant un cancer de l'ovaire. Or, les évaluations disponibles sur la prévalence de l'exposition aux fibres d'amiante concernent essentiellement les retraités. Peu de données sont disponibles pour les femmes ; l'intérêt de cette étude permet d'estimer la part des cancers de l'ovaire attribuable aux fibres d'amiante et de quantifier cette exposition.

Dans la région Rhône-Alpes, environ 450 cas de cancers de l'ovaire sont diagnostiqués par an. Les médecins qui prennent en charge les patientes des Hospices civils de Lyon et des centres régionaux de lutte contre le cancer[91] ont accepté de participer à cette étude, ce qui permet d'inclure environ 300 patientes atteintes d'un cancer de l'ovaire, avec un taux de participation de 75%.

L'objectif secondaire du projet de recherche est de déterminer si le nombre de patientes exposées est suffisant pour envisager de conduire une étude associant l'évaluation des expositions à des analyses tissulaires à la recherche de fibres d'amiante. Compte tenu de la prévalence de l'exposition aux fibres d'amiante dans la population générale des femmes de plus de 50 ans (4%), c'est un préalable à toute nouvelle étude épidémiologique et/ou tissulaire.

L'équipe :

Barbara Charbotel
UMRESTTE, Université Claude Bernard Lyon 1
Béatrice Fervers
Unité Cancer Environnement, Centre régional de lutte contre le cancer Léon Bérard, Lyon

Durée : 36 mois

Financement INCa : 49 K€

Contacts : barbara.charbotel-coing-boyat@univ-lyon1.fr

[91] Léon Bérard à Lyon et Jean Perrin à Clermont-Ferrand.

L'hypersensibilité aux radiations ionisantes

Modélisation d'un syndrome d'hypersensibilité aux radiations ionisantes pour l'estimation du risque de cancers et l'identification de biomarqueurs d'exposition aux faibles doses

Jérôme LAMARTINE

Mots-clés : biomarqueurs, faibles doses, hypersensibilité, imagerie médicale, radiations ionisantes, radioactivité, radiographie, radiologie, radioprotection, radiothérapie, syndrome de Gorlin

La population générale est soumise de manière chronique à de faibles doses de radiations ionisantes. La dose annuelle moyenne reçue par un Français était en 2010 de l'ordre de 3,7 millisievert (mSv). Cette exposition chronique a plusieurs origines.

Tout d'abord, la radioactivité naturelle, qui représente environ 2,4 mSv, le radon étant le principal contributeur auquel s'ajoutent les rayons cosmiques et les éléments radioactifs présents dans l'environnement. En ce qui concerne les atomes radioactifs liés à l'activité humaine (ex. anciens essais nucléaires aériens, accident de Tchernobyl, rejets des installations nucléaires…), ceux-ci représentent environ 0,03 mSv/an.

En second lieu, les examens et traitements médicaux tels que les radiographies ou la radiothérapie, qui représentent 1,3 mSv[92]. Ces dernières années, l'exposition d'origine médicale a tendance à progresser. De plus, certains examens sont associés à des doses significativement plus élevées. Par exemple un scanner du corps entier correspond à 20 mSv, c'est-à-dire le maximum annuel autorisé pour un travailleur du secteur nucléaire. De même, dans des conditions de radiologie interventionnelle[93], des doses élevées peuvent être délivrées aux patients et la radioprotection du personnel n'est pas toujours correctement assurée.

D'une manière générale, l'augmentation des doses en imagerie médicale constitue un souci majeur pour l'Autorité de sûreté nucléaire (ASN)[94].

De plus, 350.000 personnes sont exposées professionnellement en France (travailleurs du nucléaire, activités médicales, recherche…) et reçoivent une dose moyenne de 0,18 mSv.[95]



Mesure du radon

Université Claude Bernard Lyon 1 CGphiMC CNRS UMR5534, Villeurbanne

[92] Source IRSN : http://www.irsn.fr/FR/connaissances/faq/Pages/Quelle_est_la_dose_annuelle_moyenne_de_radioactivite_recue_en_France.aspx

[93] Radiologie réalisée pour guider un traitement ou un diagnostic invasif. Notamment dans les domaines de la cardiologie, de la neurologie ou de la chirurgie.

[94] ASN, Rapport annuel 2010.

[95] http://www.irsn.fr/FR/expertise/rapports_expertise/Documents/radioprotection/IRSN_bilan_annuel_travailleurs_2012.pdf

Les faibles doses

Ces doses reçues par la population, se situent dans le domaine des faibles doses, c'est-à-dire les doses inférieures à 100 mSv. On peut les définir comme celles pour lesquelles l'induction d'effets négatifs déterministes sur la santé n'est pas démontrée. Il y a un fort intérêt à mieux comprendre l'effet des faibles doses mais, du fait de leur caractère non déterministe, l'impact sur la santé est difficile à évaluer. Les effets supposés sont des effets à long terme, en particulier le cancer, mais aussi des pathologies non cancéreuses comme, par exemple, des déficits du système immunitaire. L'estimation des risques de cancer à faible dose est fondée sur une extrapolation des risques mesurés à forte dose (supérieure à 200 mSv). Cela suppose que le risque soit corrélé à la dose et que les mécanismes de carcinogénèse soient les mêmes quelle que soit la dose.

> *« Une solution pour mieux comprendre les effets des faibles doses consiste à développer des modèles humains d'hypersensibilité. »*

D'autre part, les risques de cancer sont particulièrement difficiles à évaluer du fait de la variabilité individuelle de la sensibilité aux rayonnements ionisants. Cette variabilité est un élément d'autant plus important qu'elle peut introduire une variation d'un facteur cinq de la réponse cellulaire et tissulaire des individus exposés. Une meilleure compréhension des mécanismes d'action des faibles doses est donc nécessaire pour améliorer l'estimation des risques. Très peu d'études ont été menées jusqu'alors sur des cellules humaines capables de mettre en évidence l'impact de ce facteur individuel dans la réponse aux faibles doses.

Le projet de recherche : LOWRADSENSOR

Les effets biologiques des faibles doses sont difficiles à détecter car leur intensité est proche de ceux associés aux activités cellulaires et tissulaires physiologiques normales. Une solution pour mieux comprendre ces effets consiste à développer des modèles humains d'hypersensibilité pour amplifier les réponses cellulaires. Un modèle candidat est celui d'un syndrome génétique d'hypersensibilité (aux rayonnements ionisants), le syndrome de Gorlin[96], qui se caractérise par un ensemble d'anomalies du développement et une prédisposition élevée à développer différents cancers, dont les cancers cutanés. Ce syndrome est dû à des mutations d'un gène (le gène PTCH1). Des cellules présentant une telle anomalie sont particulièrement appropriées pour étudier les effets des faibles doses de radiations.

Dans ce projet, des cultures de cellules cutanées issues de patients atteints du syndrome de Gorlin sont utilisées. A l'aide d'une batterie de tests cellulaires et moléculaires, la réponse de ces cellules au stress génotoxique est étudiée.

L'objectif de ces travaux est de valider la pertinence de ce modèle comme moyen d'étude de l'effet des faibles doses de radiations ionisantes, d'identifier et de caractériser des biomarqueurs d'hypersensibilité dans la population, permettant de diagnostiquer les individus radio-sensibles et enfin d'évaluer les risques cancérogènes des faibles doses de radiations. Le modèle cellulaire pourra être étendu à l'étude d'autres agents agresseurs comme les rayonnements ultraviolets (UV) ou divers toxiques chimiques.

L'équipe :

Jérôme Lamartine
Université Claude Bernard Lyon 1 CGphiMC CNRS UMR5534, Villeurbanne
Michèle Martin
CEA, Evry
Walid Rachidi
CEA/UJF Grenoble

Durée : 36 mois

Financement Itmo Cancer : 200 K€

Contact : jerome.lamartine@univ-lyon1.fr

[96] Aussi connu sous le nom de naevomatose basocellulaire (NBC).

L'aspect temporel de la relation entre exposition et cancer

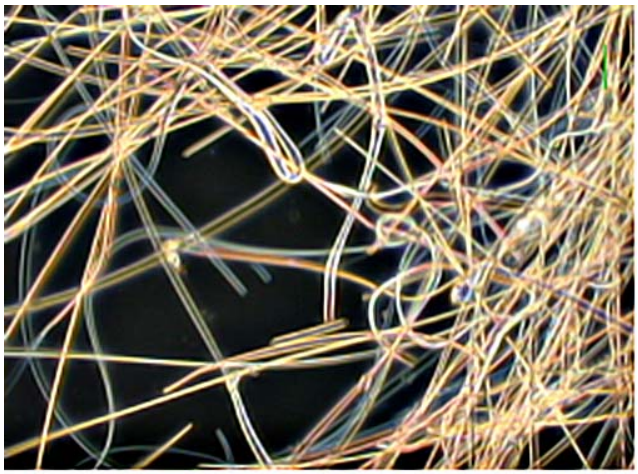
Analyse de l'aspect temporel de la relation entre exposition professionnelle ou environnementale et cancer : application au mésothéliome, cancer broncho-pulmonaire et tumeurs du système nerveux central

Karen LEFFONDRÉ

Mots-clés : amiante, cancer broncho-pulmonaire, champs électromagnétiques, exposition-effet, latence, mésothéliome, tabac, temps, tumeurs du système nerveux central

On soupçonne certains cancers d'être liés à des expositions environnementales. La nature de ce lien peut être difficile à identifier. Les épidémiologistes tentent d'établir de telles relations en comparant, par exemple, les expositions auxquelles ont été soumises des personnes ayant un cancer avec celles d'une population « témoin » n'ayant pas de cancer. On parle alors d'étude « cas-témoin ». Pour mener de tels travaux, les épidémiologistes doivent gérer au mieux les difficultés inhérentes à cette approche, notamment la taille de l'échantillon de population étudiée (souvent pour voir des effets, il faut un grand nombre de cas) et l'évaluation des expositions passées, la maladie survenant plusieurs années ou décennies après la première exposition à l'agent ou la substance incriminée.

Il existe également une autre difficulté plus profonde, lorsqu'il s'agit de déterminer le rôle d'expositions passées. En théorie, l'existence d'une période d'induction (pendant laquelle les expositions induisent le cancer) et de latence (le cancer est présent mais n'est pas encore diagnostiqué, et les expositions ne changent plus rien) et la variabilité de l'exposition chronique professionnelle ou environnementale au cours du temps (exposition prolongée à faible dose, répétition de pics d'exposition de courtes durées…) doivent être considérées pour bien caractériser la forme de la relation exposition-effet. Se posent notamment les questions suivantes : combien de temps, après la première exposition, voit-on apparaître une augmentation du risque ? Combien de temps, après l'arrêt de l'exposition, le risque diminue-t-il ? Ces paramètres temporels sont-ils modifiés selon le type d'exposition, par exemple prolongée à des faibles doses ou sous forme de pics de courtes durées répétés ? Le risque est-il différent en fonction du moment de la vie où les personnes sont exposées ?



Fibres d'amiante

Pour donner un exemple, le diagnostic du mésothéliome (aussi appelé « cancer de l'amiante ») n'est posé que tardivement - la survenue de la maladie intervenant bien après l'exposition à l'amiante. Le temps de latence est rarement inférieur à 20 ans et peut atteindre jusqu'à 40 ans. On sait, au moins dans certains cas, que les expositions qui précèdent la survenue de la maladie ne sont pas toutes équivalentes. Par exemple, il a été récemment montré qu'à un niveau d'exposition moyen égal, l'effet de la durée totale de l'exposition diminuait avec l'augmentation de l'âge à la première exposition

Isped, Université de Bordeaux / Équipe Biostatistique, Inserm U 897, Bordeaux

et le temps écoulé depuis la dernière exposition[97].

La relation exposition-effet

Ces questions, qui se posent pour les relations amiante-mésothéliome, valent aussi pour d'autres relations, par exemple : entre le tabac et le cancer broncho-pulmonaire mais aussi entre les champs électromagnétiques et les tumeurs du système nerveux central. Dans une première approche, on peut tenter de décrire les expositions par un indice d'exposition cumulé (fibres/millilitre-années, paquet-année, nombres d'heures cumulées d'appels). Toutefois, cette approche ne permet pas de considérer les aspects temporels (une exposition ancienne peut être moins grave qu'une récente ou vice versa) mais aussi de dissocier l'effet de l'intensité et de la durée d'exposition. En effet, pour un même indice d'exposition cumulé, être fortement exposé sur une courte période n'est pas nécessairement équivalent à être faiblement exposé sur une longue durée. L'absence d'une approche plus fine peut en effet être dommageable, comme le montrent les deux exemples ci-dessous :

- Lorsqu'on tente d'étudier les causes du cancer broncho-pulmonaire « hors tabac » en étudiant les expositions passées de patients, il est nécessaire au préalable de soustraire l'excès de risques lié au tabac pour faire apparaître les autres risques. Bien qu'il existe différentes stratégies de modélisation de l'effet du tabac pour répondre à cette problématique, il reste néanmoins difficile de considérer l'ensemble de l'histoire de l'exposition des sujets (ex. âge à la première exposition, intensité, durée d'exposition…) et plus particulièrement les périodes d'arrêt du tabagisme ou de modification de l'intensité.
- De même, s'agissant d'établir une relation entre une exposition aux champs électromagnétiques et des tumeurs du système nerveux central, les résultats des différentes études sont discordants. Le rôle de la latence (cancers déclarés mais non encore diagnostiqués) est fréquemment évoqué pour expliquer les différences entre les résultats de ces études – l'introduction de la téléphonie mobile étant récente dans certains pays (c'est-à-dire que les éventuels cancers induits ne seraient pas encore déclarés). Pour aller plus loin, il conviendrait de considérer des indicateurs d'exposition qui mêlent, de manière variable, la durée, l'intensité et la latence.

> *« Pour un même indice d'exposition cumulé, être fortement exposé sur une courte période n'est pas nécessairement équivalent à être faiblement exposé sur une longue durée. »*

Le projet de recherche : ModExPro

Le projet consiste à revoir les données de trois études cas témoins pour lesquelles il existe des données d'exposition des cas et des témoins en fonction du temps :

- Une étude cas-témoins sur le lien amiante et mésothéliome avec 1.199 cas et 2.379 témoins, réalisée dans le cadre du Programme national de surveillance du mésothéliome (PNSM) mis en place en 1998 par l'Institut de veille sanitaire[98] ;
- Une étude cas-témoins sur le lien entre tabac et cancer broncho-pulmonaires à partir de l'étude ICARE[99] incluant 2.926 cas et 3.555 témoins ;
- Une étude visant à faire le lien entre les tumeurs du système nerveux central et exposition professionnelle et/ou extraprofessionnelle aux champs électromagnétiques à partir de l'étude CERENAT[100].

[97] Travaux d'Aude Lacourt, Karen Leffondré et collaborateurs publiés en 2012.

[98] http://www.invs.sante.fr/publications/2009/pnsm/pnsm_resultats_1998_2006.pdf

[99] https://cesp.inserm.fr/fr/les-equipes/jacqueline-clavel/jc-etudes-en-cours/4763-icare-fr-fr.html

[100] http://etudes.isped.u-bordeaux2.fr/REGISTRES-CANCERS-AQUITAINE/Snc/S_Etudes.aspx

L'objectif général du projet est d'évaluer les résultats de différents modèles statistiques, permettant de prendre en compte les temporels de la relation entre trois expositions prolongées (amiante, tabac, champs électromagnétiques) et la survenue du cancer (mésothéliome, cancer broncho-pulmonaire, tumeurs du système nerveux central). Les retombées dans le domaine santé-environnement sont une meilleure connaissance des relations dose-effets dans le temps pour les trois cas considérés, une contribution à l'amélioration des programmes de surveillance des populations à risque, le développement de méthodes permettant d'améliorer l'analyse statistique des données épidémiologiques sur les expositions prolongées dans le temps.

L'équipe :

Karen Leffondré
Isped, Université de Bordeaux / Équipe Biostatistique, Inserm U 897, Bordeaux
Patrick Brochard, Isabelle Baldi et Aude Lacourt
Inserm U 897, Bordeaux
Isabelle Stücker
Inserm UMR 1018 Équipe 6, Villejuif
Marie-Pierre Sylvestre
Département de Médecine sociale et préventive, Université de Montréal (Canada)

Durée : 39 mois

Financement Itmo Cancer : 199.800 K€

Contacts : Karen.Leffondre@isped.u-bordeaux2.fr

Le cancer spontané du chien : modèle pour l'étude du lien environnement-cancer

Projet CaNEM (Cancer, environnement et métabolomique : le modèle chien)

Jérôme ABADIE

Mots-clés : biomarqueurs, cancer mammaire, chien, cinétique, contaminants chimiques, environnement, lymphome non hodgkinien, métabolomique, modèle, statut hormonal

L'homme est exposé à de nombreuses molécules présentes dans l'environnement dont certaines sont toxiques voire soupçonnées d'être cancérigènes. Pour mieux comprendre l'effet de ces molécules sur l'homme, on peut exposer des lignées cellulaires humaines de manière isolée à une substance donnée. Mais toutes les molécules ne peuvent être ainsi testées en raison de leur très grande diversité et ce type d'approche ne reproduit pas les modalités d'exposition *in vivo*. On peut également chercher chez l'homme des biomarqueurs d'exposition ou, moins aisément, des biomarqueurs d'effets, molécules présentes dans des fluides corporels (salive, sang, urine…) qui révèlent le contact et indiquent que quelque chose s'est produit dans l'organisme à cause de ces molécules. Mais il s'agit de données parcellaires (une substance sur une durée finie) sans information sur les risques pour la santé à court, moyen ou *a fortiori* long terme.

En outre, l'exposition de l'homme à ces substances est complexe (en mélange, par intermittence, à faible dose sur des durées longues…) ce qui rend difficile l'établissement d'un lien entre exposition environnementale et apparition d'un cancer plusieurs années ou même dizaines d'années après l'exposition. En effet, si des études sont possibles au moment du diagnostic, il reste difficile de mener des études pendant la période présumée de pré-cancer dans la population générale, c'est-à-dire dans un contexte d'exposition non professionnelle tout au long de sa vie. Il s'agirait en effet de suivre des populations importantes, pendant des décennies, notamment en mesurant divers biomarqueurs dont la plupart ne sont pas encore identifiés. Ceci explique que l'impact de l'environnement sur l'incidence des cancers n'ait pas été établi de façon incontestable à l'échelle de la population générale. Dans ce contexte, étudier le lien potentiel entre le cancer et l'environnement dans une autre espèce animale partageant le milieu de vie de l'homme pourrait être pertinent.



L'homme et l'animal partagent le même milieu de vie. (Source : Fotolia)

Le cancer spontané du chien

Plusieurs études suggèrent que les cancers spontanés canins sont des modèles pertinents pour l'homme, en particulier les cancers mammaires. Cliniquement, l'évolution des tumeurs est souvent très similaire dans les deux espèces et les réponses aux thérapies anticancéreuses, notamment chimiothérapeutiques, montrent l'apparition de résistances comparables. Les mécanismes de cancérogénèse chez le chien, pour ceux qui sont connus, sont proches de ceux identifiés chez l'homme et les facteurs individuels de prédisposition semblent similaires, par exemple le

statut hormonal et le cancer mammaire, le rôle de l'obésité dans plusieurs types de cancers, etc. S'agissant de la réponse à des contaminants de l'environnement, des similitudes ont été observées. Par exemple, l'exposition expérimentale à des particules fines dans les poumons de chiens a été corrélée avec la survenue du cancer dans cet organe.

> *Nous supposons que les modèles spontanés de cancers canins pourraient permettre de produire des connaissances utiles pour l'homme sur le risque environnemental de développement du cancer.*

Le projet de recherche : CanEM

Le postulat de base de ce projet est que l'étude des cancers spontanés canins pourrait permettre de produire des connaissances utiles pour l'homme sur le risque environnemental de développement du cancer. Il s'agit de rechercher dans les tissus et le sang des chiens des signatures de l'exposition à des substances présentes dans l'environnement et potentiellement cancérigènes ou de mettre en évidence un effet de ces substances sur l'organisme. Si ces marqueurs sont identifiés spécifiquement sur des chiens atteints de cancer, il serait alors possible, en suivant un ensemble de chiens tout au long de leur vie, de comprendre quand et comment ces marqueurs apparaissent en fonction des expositions, et leur possible lien pathogénique avec l'apparition et le développement du cancer. Du fait de la durée de vie moyenne du chien de 8 à 10 fois inférieure à celle de l'homme et de la rapidité d'apparition et d'évolution des cancers dans cette espèce, ces modèles spontanés de cancers canins permettraient de ramener à une période courte (3 à 4 ans) des suivis qui dureraient de 25 à 40 ans chez l'homme.

Résultats

Le premier résultat majeur issu de ce projet CanEM est la génération d'un ensemble assez unique de données caractérisant les niveaux d'exposition interne chez le chien pour plusieurs familles de contaminants chimiques environnementaux (dioxines, polychlorobiphényles, retardateurs de flamme bromés, contaminants perfluorés, pesticides organochlorés). Pour la première fois à l'issue de ce projet, des données de ce type sont donc disponibles en France, ce qui représente en soi un premier résultat original et d'intérêt dans la perspective :

1. d'étudier l'existence d'un lien statistique entre d'une part ces niveaux et profils de contamination chimique environnementale et d'autre part la présence d'un cancer mammaire ;

2. d'avoir une base de travail pour étudier le caractère prédictif et/ou sentinelle du chien en vue d'études similaires chez l'Homme.

Le second résultat obtenu, s'agissant du lien environnement-cancer, est l'absence de mise en évidence d'une relation statistique à ce stade, entre les niveaux d'exposition et la présence ou non d'un cancer mammaire pour la plupart des composés mesurés. Un faible nombre d'associations est toutefois apparu pour certains congénères particuliers. Par exemple, le polychlorobisphényl-156 est apparu comme potentiellement discriminant dans notre étude entre les individus présentant une tumeur non cancéreuse de ceux présentant une tumeur cancéreuse. De manière intéressante, ce même congénère a également été pointé dans plusieurs études épidémiologiques relatives au cancer du sein chez la femme. Toutefois, les rares associations significatives ainsi mises en évidence chez le chien restent limitées du point de vue de la puissance statistique, notamment du fait des faibles effectifs considérés. Leur validité reste par conséquent à éprouver à une plus large échelle.

Le troisième résultat obtenu, s'agissant de l'étude du chien comme modèle sentinelle de l'Homme pour la question du lien environnement-santé, est l'observation de niveaux d'imprégnation beaucoup plus faibles chez le chien par rapport à ceux rapportés chez l'Homme, environ 10 à 100 fois inférieurs. Les notions de cumul avec l'âge et d'historique d'exposition au regard de périodes clés (périnatale, puberté, âge de survenue du cancer…) semblent ainsi a priori difficilement extrapolables du chien à l'Homme. Les profils d'imprégnation (i.e. les contributions relatives de chaque contaminant par rapport au total de la pollution observée) sont apparus par ailleurs significativement différents entre les deux espèces. L'existence de sources environnementales et de voies d'expositions différentes, une fenêtre d'exposition décalée dans le temps vis-à-vis de substances dont certaines sont interdites depuis 40 ans et dont le niveau résiduel commence à diminuer progressivement, ou encore des polymorphismes génétiques spécifiques de l'espèce canine liés au métabolisme des contaminants sont quelques hypothèses pouvant être avancées pour expliquer cette observation. Au final, et à ce stade de ces travaux, le caractère modèle de l'espèce canine pour l'Homme reste questionné sur ce volet de l'exposition chimique, ce qui ne remet en rien en cause son caractère modèle vis-à-vis de la pathologie concernée.

Le quatrième résultat obtenu est relatif au volet de l'étude dédié à la recherche de biomarqueurs potentiels d'exposition et/ou d'effet associés au cancer mammaire. Pour ce qui est du tissu tumoral, une méthodologie de profilage global du lipidome a notamment été développée, dans l'optique de caractériser la redistribution des lipides constitutionnels dans les transformations membranaires associées à la progression maligne, et notamment au caractère invasif des tumeurs. L'analyse univariée (fondée sur l'étude de chaque constituant de ces profils indépendamment des autres) a révélé un ensemble de signaux différentiels entre les sous-populations considérées. Ces tendances restent toutefois à confirmer dans un schéma général de progression tumorale et à plus large échelle. Au final, ce volet du projet confirme l'intérêt général de ces nouvelles approches de profilage intégratif pour adresser une telle question biologique complexe, mais se heurte encore à un certain nombre de limites en termes de variabilités interindividuelles et de validation des tendances observées au plan descriptif.

L'équipe :

Jérôme Abadie
Unité AMaROC "cancers Animaux Modèles pour la Recherche en Oncologie Comparée", Oniris, Ecole Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes-Atlantique, Nantes
Bruno Le Bizec
LABERCA, Oniris, Nantes

Durée : 18 mois

Financement Itmo Cancer : 50 K€

- **Région Pays de la Loire** : 206 K€

Contacts : jerome.abadie@oniris-nantes.fr

Les activités de l'Anses

L'augmentation de l'incidence des cancers dans une population vieillissante est observée partout dans le monde et le nombre de nouveaux cas de cancers augmente de manière très significative, notamment dans les pays en voie de développement. Les modifications de l'environnement pourraient être partiellement responsables de l'augmentation constatée de l'incidence de certains cancers (ex. cancers du poumon, mésothéliomes, hémopathies malignes, tumeurs cérébrales, les cancers du sein, de l'ovaire, du testicule, de la prostate et de la thyroïde). Cette hypothèse doit faire l'objet d'un effort de recherche constant, portant à la fois sur la mesure de l'exposition des populations à des cancérogènes avérés ou probables, et sur l'existence et la nature du lien causal.

Pour prévenir les cancers liés à des facteurs environnementaux, il faut par ailleurs réduire le nombre d'agents cancérogènes auxquels l'homme est exposé et les niveaux d'exposition. L'Anses conduit ainsi des travaux d'évaluation des risques sanitaires liés à l'exposition à des substances cancérogènes, mutagènes et toxiques pour la reproduction, encourageant notamment la réduction des expositions professionnelles.

Cancers et expositions environnementales : un effort de recherche constant

La relation entre les facteurs environnementaux et l'augmentation de l'incidence des cancers est une question complexe sur laquelle l'état des connaissances évolue rapidement, sachant que tout cancer résulte de nombreux facteurs, ceux propres à l'individu d'une part et ceux liés à son environnement d'autre part. On estime que 90 à 95 % des cancers sont liés à des causes exogènes. Il existe ainsi de nombreux facteurs qui peuvent interagir entre eux parmi lesquels les comportements individuels (tabac, alcool, sédentarité, habitudes de consommations alimentaires, exposition solaire…), les expositions à des facteurs environnementaux naturels (radon…), ou à des agents chimiques, physiques et infectieux pouvant être présents dans l'environnement général ou professionnel. Les conditions socio-économiques, mais aussi géographiques, lorsqu'elles sont défavorables, constituent également un facteur de risque.

Le rôle de certains facteurs environnementaux comme par exemple l'exposition à l'amiante, à l'arsenic, aux émissions de four à coke, à la fumée de tabac ou encore les virus HPV (papillomavirus humain) est clairement établi. En revanche, les effets cancérogènes de nombreux agents chimiques ou physiques sont aujourd'hui suspectés et font l'objet de travaux de recherche et d'études (toxicologiques, épidémiologiques, etc.). Les obstacles méthodologiques à surmonter sont liés à la difficile mesure des expositions, notamment à de faibles doses, et à l'existence de délais parfois très longs entre l'exposition et l'apparition de la maladie, etc. De plus, estimer les expositions combinées, par exemple à plusieurs produits chimiques, et les risques associés constitue un défi scientifique.

L'Anses lance tous les ans un appel à projets de recherche sur les thématiques santé- environnement et santé-travail, dans le cadre du PNR EST[101]. Parmi les thématiques mises en avant figure en bonne place « santé-environnement ». Cela a été rendu possible par la participation à ce programme, depuis 2010, de l'INCa puis de l'Itmo Cancer[102], dans le cadre des Plans Cancer 2009-2013 puis 2014-2017. C'est ainsi qu'entre 2010 et 2014, 35 projets de recherche sur la thématique Cancer et environnement ont été financés.

[101] Programme national de recherche environnement santé travail.
[102] L'Institut thématique multi organismes Cancer.

Nutrition et cancers

D'après le Fonds international de recherche contre le cancer (WCRF) et l'American Institute for Cancer Research (AICR), de l'ordre d'un tiers des cancers les plus communs pourraient être évités dans les pays industrialisés (dont la France) grâce à la prévention nutritionnelle.

Pour évaluer la légitimité de la prévention nutritionnelle des cancers et émettre des recommandations, l'Anses a publié en mai 2011 une expertise collective intitulée « Nutrition et cancer ». Ce travail[103] met en évidence qu'il n'existe pas d'aliment ou de nutriment « anticancer » en soi. D'une façon générale, pour réduire les risques de cancer, il convient d'avoir une alimentation équilibrée et diversifiée avec un apport calorique adapté aux dépenses énergétiques, jointe à une activité physique régulière, et permettant d'atteindre les apports nutritionnels conseillés.

Ce rapport rejoint les conclusions des travaux internationaux menés sur cette question. Il rappelle que les cancers sont des maladies complexes résultant de l'interaction d'un grand nombre de facteurs de nature génétique, propres à chaque individu, comportementaux (tabagisme, pratique d'une activité physique, …) ou encore de nature environnementale au sens large, y compris l'alimentation.

Ainsi, les principales recommandations de l'Anses sont : limiter la consommation d'aliments à forte densité énergétique car ils favorisent le risque de surpoids, réduire la consommation de boissons alcoolisées, limiter les consommations de viandes rouges, de charcuteries, de sel et d'aliments salés. À ce titre, il convient de rappeler que l'apport moyen en sel (7,7 g par jour pour un adulte) reste trop élevé en France, même s'il a baissé ces dernières années.

Ces conclusions confortent les préconisations dans le cadre des programmes et plans gouvernementaux (PNNS, plan obésité, plan cancer) et relayées dans les communications de santé publique.

Par ailleurs, dans le cadre de l'actualisation du socle scientifique des repères de consommations alimentaires et d'activité physique du PNNS, un travail est en cours à l'Agence afin d'identifier des relations majeures entre les groupes alimentaires et les risques de maladies chroniques. Concernant la prévention du cancer, l'Anses se focalise sur les cancers les plus fréquents et pour lesquels l'alimentation et la nutrition constituent des déterminants majeurs : le cancer de la prostate, le cancer du sein et le cancer colorectal.

Ce travail fera également l'objet de recommandations en matière de recherche afin de consolider les connaissances actuelles et de combler certains manques identifiés.

Cancers et substances chimiques

La réglementation européenne phytosanitaire ou biocide requiert un certain nombre d'études afin d'évaluer le risque sanitaire d'une substance, dont une étude combinée de cancérogénicité et de toxicité par administration répétée à long terme, sur deux espèces de rongeurs (rat et souris), par voie orale. Ces études sont fournies par les industriels soumettant un dossier de substance active.

Ces études permettent d'évaluer le potentiel cancérogène de la substance, c'est-à-dire l'induction de tumeurs malignes ou l'augmentation de l'incidence des tumeurs ou la survenue plus précoce des tumeurs. Ces études sont complétées par des études de mutagénèse *in vitro* et *in vivo* qui permettent, entre autres, de détecter les cancérogènes génotoxiques (non autorisés).

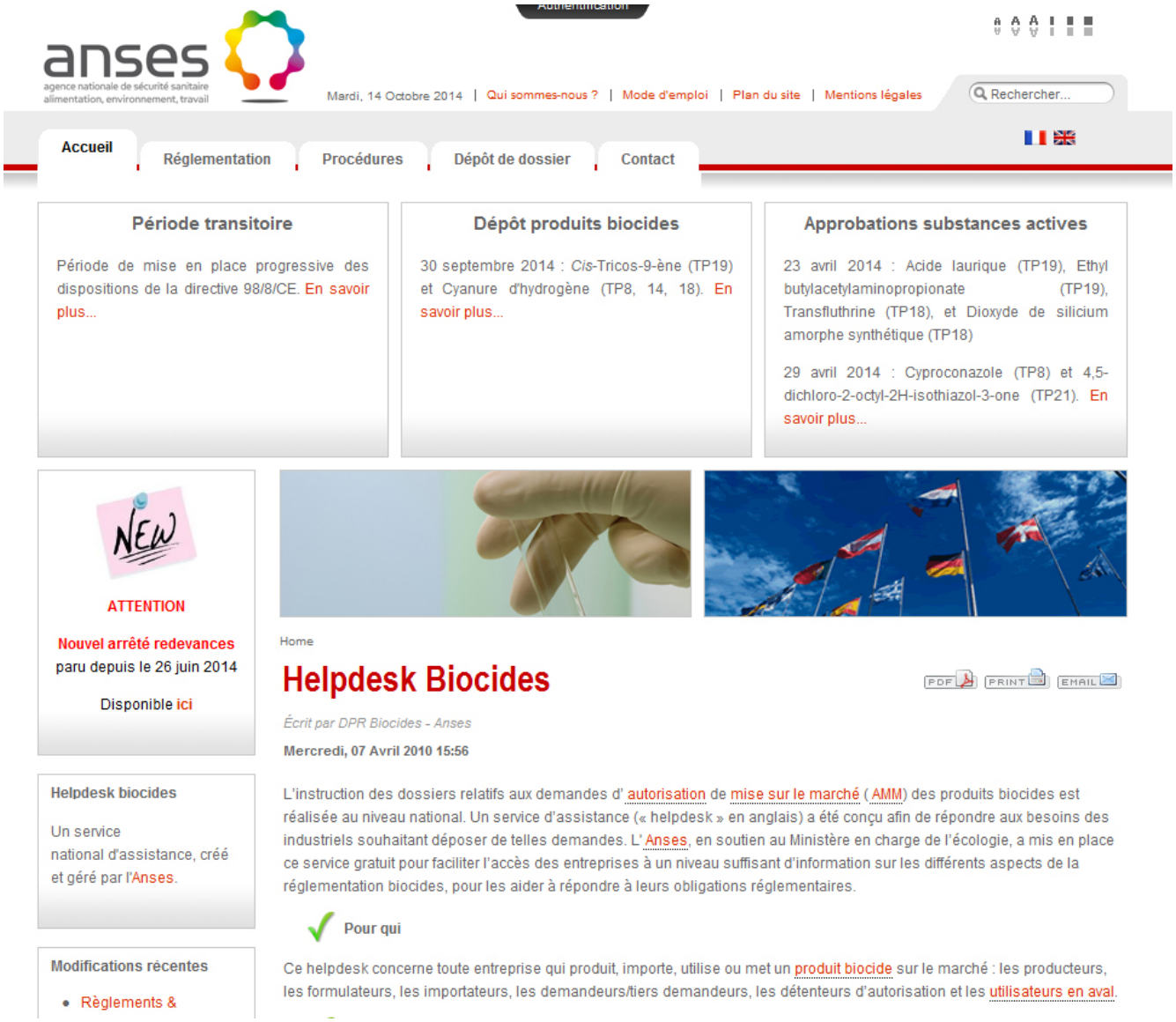
[103] Lien : https://www.anses.fr/fr/content/nutrition-et-cancers-quelles-recommandations

Des données de mécanistique peuvent également être soumises pour valider la pertinence, des tumeurs observées chez l'animal, pour l'homme.

La classification cancérogène 1A ou 1B est un critère d'exclusion (entre autres) dans le règlement (UE) n° 528/2012 concernant la mise sur le marché et l'utilisation des produits biocides (Article 5), c'est-à-dire que la substance active ne peut être approuvée. De même le règlement européen 1107/2009 concernant la mise sur le marché des produits phytopharmaceutiques définit des critères d'exclusion pour les CMR 1A ou 1B dans l'article 4 et annexe II pour les pesticides.

Par ailleurs, l'article 10 du règlement (UE) n° 528/2012 fait mention des critères de substitution qui doit être considérée lorsque la substance est classée CMR 1A ou 1B. Pour les pesticides, il s'agit de l'article 24 et de l'annexe II du règlement 1107/2009.

En savoir plus sur les modalités de dépôt, les documents guides, d'évaluation, etc. : consulter le site internet www.helpdesk-biocides.fr



www.helpdesk-biocides.fr

Les activités de l'Itmo Cancer

L'Institut thématique Cancer est l'un des instituts multi-organismes créés dans le cadre de l'alliance pour la santé Aviesan, qui fédère neufs acteurs majeurs[104] dans le domaine des sciences de la vie et de la santé, contribue à élargir la connaissance de la physiopathologie du cancer et à piloter la recherche translationnelle et clinique en oncologie, en fédérant l'ensemble des acteurs de la recherche sur le cancer avec comme objectif la réalisation de certaines des actions inscrites dans le plan cancer 2014-2019.

Afin de renforcer la compétitivité et la visibilité des équipes dans le domaine du cancer, l'Itmo, son Directeur, son Directeur adjoint et sa Directrice opérationnelle ont pour mission de travailler avec les différents organismes pour réfléchir à une stratégie scientifique commune dans le domaine du cancer. Cette articulation permet d'adapter la programmation aux besoins de la société en accord avec les forces scientifiques sur le terrain et de renforcer la visibilité des actions de recherche.

A partir de ces grandes orientations et priorités de recherche, dix actions prioritaires à court et moyen termes ont été identifiées dont :

- Le développement d'une politique de partenariat avec les autres agences de programmation de la recherche, permettant de soutenir la recherche d'amont et de favoriser le développement d'équipes intégrées multidisciplinaires incluant les mathématiques, la physique, la chimie, l'informatique, pour progresser dans la modélisation des processus complexes ou biologie des systèmes ;
- Le soutien aux grandes plateformes du « vivant » ;
- La coordination des équipes de recherche françaises afin de favoriser leur présence active dans les programmes européens et internationaux ;
- Garantir la créativité et la compétitivité de la recherche fondamentale pour accroître notre connaissance des déterminants des cancers ; il s'agit notamment mieux comprendre les liens entre cancer, environnement et comportement en développant l'épidémiologie, les sciences du comportement et l'épigénétique (**Action 12.4** : Soutenir la surveillance épidémiologique et la recherche pour améliorer les connaissances sur les cancers professionnels ; **Action 12.5** : Développer l'observation et la surveillance et améliorer la connaissance concernant les cancers liés aux expositions environnementales en population générale).

[104] Les membres d'Aviesan sont : Le CEA (Le Commissariat à l'énergie atomique et aux énergies alternatives), le CNRS (Centre national de la recherche scientifique), la Conférence des directeurs généraux de centres hospitaliers régionaux et universitaires, la CPU (Conférence des présidents d'université), l'INRA (Institut national de la recherche agronomique), l'INRIA (Institut national de la recherche en informatique et en automatique), l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche).

Les plans nationaux

Le Plan cancer 2014-2019 s'articule avec d'autres plans de santé publique, tels que le Plan national santé environnement (PNSE) et le Plan santé au travail (PST). Il mobilise l'ensemble des moyens d'intervention disponibles, de la recherche jusqu'aux soins, pour faire face aux inégalités de santé et réduire la mortalité liée à des cancers évitables, et s'inscrit dans la continuité des deux plans précédents.

Les projets de recherche valorisés dans ces* Cahiers de la recherche *(Santé, Environnement, Travail) ont été financés dans le cadre des Plans nationaux mentionnés ci-dessous.

Plan cancer 2009-2013

La programmation de la recherche sur les cancers a pour objectifs de réduire la mortalité liée à ces maladies, de faire reculer leur fréquence et d'améliorer la survie et la qualité de vie des patients par des traitements plus efficaces et moins toxiques. Enfin, elle vise à favoriser l'équité pour tous les citoyens face à la prévention, à l'accès au diagnostic précoce et à un traitement innovant et efficace.

Pour répondre à ces objectifs, des évolutions sont nécessaires, notamment le soutien affirmé à des centres de recherche intégrée bien identifiés où sont présentes des forces vives dans le domaine fondamental, la recherche en interaction directe avec les malades (recherche clinique) et la recherche épidémiologique, en santé publique et en sciences humaines et sociales, et capables d'échanger entre elles, de collaborer et de progresser ensemble.

La recherche est au cœur de cette problématique en permettant une collaboration pluridisciplinaire entre des spécialistes en biologie, en génétique, en immunologie, de l'environnement, en toxicologie, des cliniciens, sociologues, économistes, associations de patients, etc.







2ème Plan national santé environnement 2009-2013

Par nature, les questions de santé environnementale concernent l'ensemble de la population et impliquent de nombreux acteurs : associations de protection de l'environnement, associations de malades et de victimes, partenaires sociaux ; de nombreux ministères (écologie, santé, travail, agriculture, économie) et de nombreuses agences et équipes de recherche.

Elaboré en collaboration avec l'ensemble de ces parties prenantes, ce deuxième plan national santé environnement (PNSE) décline les engagements du Grenelle Environnement, en matière de santé environnement. Il a pour ambition de donner une vue globale des principaux enjeux et de caractériser et de hiérarchiser les actions à mener pour la période 2008-2013, sur la base d'un constat commun. Il définit un ensemble d'actions communes et concertées, tant au niveau national que local.

Il s'inscrit dans la continuité des actions portées par le premier PNSE, prévu par la loi de santé publique du 9 août 2004, et le Grenelle Environnement.

Plan santé au travail 2010-2014

De réels progrès ont été accomplis dans notre pays comme en Europe en matière de sécurité, de prévention et de protection de la santé des travailleurs. Les entreprises conçoivent aujourd'hui que l'investissement dans l'amélioration des conditions de travail, pour une bonne qualité du travail, est une condition de durabilité de la performance économique. À ce titre, la lutte contre la pénibilité est un enjeu majeur partagé qui doit s'inscrire dans une politique plus globale d'amélioration des conditions de travail, de développement des compétences et des potentiels afin de valoriser l'homme au travail et par le travail. La prévention des risques professionnels permet d'améliorer non seulement les taux d'activité de la population en âge de travailler et l'état de santé des travailleurs, mais aussi la compétitivité des entreprises.

Cet élan doit être poursuivi et renforcé : le développement de la santé et du bien-être au travail et l'amélioration des conditions de travail constituent un enjeu majeur pour notre politique sociale dans les années à venir. Ceci passe par la mise en œuvre effective d'actions visant à réduire les accidents du travail et les maladies professionnelles, à prévenir les risques professionnels, l'usure au travail et la dégradation de la santé, ainsi qu'à permettre le maintien dans l'emploi.

Glossaire

A	
Adduits à l'ADN	Ensemble formé par de l'ADN et une molécule qui est venue se greffer dessus.
ADN	Acide désoxyribonucléique : molécule constitutive des chromosomes et porteuse de l'information génétique.
Apoptose	Autodestruction d'une cellule en réponse à un signal.
ARN	Acide ribonucléique : molécule chimique présente dans presque tous les organismes vivants, très proche chimiquement de l'ADN.
B	
Becquerel (Bq)	Unité de mesure de la radioactivité contenue dans un objet. 1 Bq = une désintégration ou rayonnement alpha "α", beta "β" ou gamma "γ" par seconde. Le nombre de Becquerel est fonction de la quantité de matière radioactive présente et de la demi-vie de cette matière.
Biomarqueur	Un biomarqueur d'exposition est une caractéristique biologique mesurable qui révèle l'exposition présente ou passée d'un individu à une substance chimique. Un biomarqueur d'effet est la "signature biologique" d'un impact de cette substance.
C	
Cancérogène	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.
Cancérogénèse	Processus de formation d'un cancer.
Carcinome	Tumeur développée à partir d'un épithélium, c'est-à-dire un tissus formé de cellules jointives (peau, muqueuse).
Carcinome hépatocellulaire	Cancer qui se développe à partir de cellules du foie, les hépatocytes.
D	
DDT	Le dichlorodiphényltrichloroéthane est un produit chimique (organochloré) connu pour ses propriétés insecticides et acaricides. Son usage est aujourd'hui fortement restreint.
Dioxines	Par ce terme, on désigne les polychlorodibenzo-p-dioxines (PCDD) et les polychlorodibenzofuranes (PCDF) qui sont des composés aromatiques tricycliques chlorés.
E	
Epigénétique	Se dit de toutes les modifications (ou facteurs) transmissibles à la génération suivante qui n'atteignent pas la séquence d'ADN (méthylation, prions…). Leur transmission au cours des divisions cellulaires peut s'effectuer de manière non mendélienne. Le mode de transmission des caractères héréditaires d'un individu obéit aux lois de Mendel quand l'hérédité est basée sur la transmission d'un seul gène sous un mode dominant, récessif ou lié au chromosome sexuel X ou Y.
G	
Génotoxique (ou mutagène)	Action toxique localisée sur le patrimoine génétique. C'est un agent qui augmente l'apparition de mutations. Une mutation est une modification permanente du nombre ou de la structure du matériel génétique dans un organisme, notamment l'ADN, molécule constitutive des chromosomes et porteuse de l'information génétique. Une exposition à ce type d'agent peut induire des défauts génétiques héréditaires.
H	
Hémopathie maligne	Affections cancéreuses des cellules d'origine hématopoïétique.
Hépatocarcinome	*Voir* Carcinome hépatocellulaire.

I	
Incidence (taux d'incidence)	L'incidence mesure le risque de survenue d'une maladie ou de tout autre événement dans une population donnée. Il est calculé en divisant le nombre de nouveaux cas dans une population spécifique, durant une période de temps connue, par la population au début de la période. Il s'exprime en nombre de cas pour 100.000 personnes en précisant la période d'observation.
L	
Lymphocyte	Globule blanc du sang et du tissu lymphoïde, responsable de l'immunité spécifique.
Lymphome malin non hodgkinien	Cancer développé à partir de cellule lymphoïdes (ou lymphocytes), qui se distingue des leucémies de même origine par la prépondérance de tumeurs, en particulier des ganglions lymphatiques, et par l'absence, le plus souvent, de cellules anormales dans le sang. Ces lymphomes présentent une grande variété et sont regroupés, avec la maladie de Hodgkin, sous le terme de lymphomes malins, ce qui explique leur appellation négative.
M	
Mélanome	Aussi appelé improprement nævocarcinome ou mélanosarcome, le mélanome est une tumeur maligne de la peau. Elle se développe à partir des cellules responsables de la pigmentation cutanée, les mélanocytes. Ces cellules se trouvent principalement dans la peau et, dans la majorité des cas, le mélanome se situe à la surface cutanée.
Mésothéliome	Tumeur maligne rare qui se développe le plus souvent sur la plèvre dans le thorax, plus rarement sur le péritoine dans l'abdomen.
Méta-analyse	Une méta-analyse est une démarche statistique combinant les résultats d'une série d'études indépendantes sur un problème donné ; elle peut permettre une analyse plus précise des données par l'augmentation du nombre de cas étudiés et de tirer une conclusion globale.
Métastase (= tumeur secondaire)	Développée à distance de la tumeur d'origine ou tumeur primaire.
Moelle osseuse	Substance située au centre des os longs (fémur, humérus, etc.)
Myélome multiple (ou maladie de Kahler)	Hémopathie maligne caractérisée par le développement d'un clone de plasmocytes tumoraux envahissant la moelle hématopoïétique.
P	
PCB	Les polychlorobiphényles, aussi appelés biphényles polychlorés, sont des composés aromatiques organochlorés.
R	
Rayonnement ionisant	Processus de transmission d'énergie sous forme électromagnétique ou corpusculaire, capable de produire directement ou indirectement des ions en traversant la matière. Les rayonnements ionisants sont produits par des sources radioactives. En traversant les tissus vivants, les ions provoquent des phénomènes biologiques pouvant entraîner des lésions dans les cellules de l'organisme.
S	
Sievert (Sv)	Unité de mesure des doses reçues par l'homme. Cette unité est bien adaptée aux fortes irradiations, telles que celles délivrées en radiothérapie. Pour les irradiations d'origine naturelle, une unité 1.000 plus faible, le mSv (millisievert), est beaucoup mieux adaptée.
T	
Tissus conjonctifs (ou tissus de soutien)	Ensemble des tissus composés de cellules entourées d'une matrice qui aident à supporter le corps et à relier les organes entre eux et aux autres tissus du corps (ex. os, tendons, cartilages, péritoine…).
Tumeur	Grosseur plus ou moins volumineuse due à une multiplication excessive de cellules normales (tumeur bénigne) ou anormales (tumeur maligne)
Tumeur pleurale (ou mésothéliome)	Cancer de la plèvre (membrane séreuse qui enveloppe les poumons).

Tumeur solide	Peut se développer dans n'importe quel tissu (ex. peau, muqueuse, os, organes…). En se multipliant, les cellules cancéreuses forment une masse solide.
U	
UV	Rayonnement ultraviolet

Mentions légales

Ce dossier a été réalisé par l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (Anses) à l'occasion des Rencontres scientifiques organisées le 28 novembre 2014 sur les « *Effets des polluants chimiques sur la santé humaine* » et dans le cadre de l'animation et de la valorisation du Programme National de Recherche en Environnement-Santé-Travail (PNR EST).

Nous remercions l'ensemble des contributeurs, et plus particulièrement Henri Bastos, Françoise Bouneb, Paulina Cervantès, Fabrice Coutureau, Laëtitia Dubois, Aude Estève, Franck Foures, Sophie Gomez, Esther Kalonji, Delphine Lascar, Gérard Lasfargues, Louis Laurent, Chloé de Lentdecker, Céline Leterq, Irini Margaritis, Alima Marie, Thierry Mercier, Jean-Nicolas Ormsby, Aurélie Pajon, Sophie Parel, Anne Tilloy.

Directeur de la publication :

Marc MORTUREUX (Directeur Général, Anses)

Conception et réalisation :

Nathalie RUAUX (Direction Recherche et Veille, Anses)

Remerciements pour les crédits photographiques :

Sauf mention contraire, les illustrations proviennent de la banque d'images Getty. Les photographies fournies par les chercheurs sont libres de droit et/ou disponibles selon les termes de la *Creative Commons Paternité version générique 2.5* ou versions ultérieures (inspirés des termes de la GNU Free Documentation Licence) : http://creativecommons.org/licenses/

ISBN 979-10-286-0041-9 – ISSN 2264-7597 – Dépôt légal : Novembre 2014 – © Anses Éditions : Novembre 2014 – Date de publication : Novembre 2014 – Couverture : Parimage (création) - Anses (réalisation)

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

anses

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