

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

Jérôme Abadie

▶ **To cite this version:**

Jérôme Abadie. Le cancer spontané du chien : modèle pour l'étude du lien environnement cancer : Projet CaNEM (Cancer, environnement et métabolomique : le modèle chien). Les cahiers de la Recherche : Santé, Environnement, Travail, 2014, Cancer et environnement, 5, pp.51-53. anses-01712605

HAL Id: anses-01712605

https://anses.hal.science/anses-01712605

Submitted on 19 Feb 2018

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

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

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

Oniris École Nationale Vétérinaire, Agroalimentaire et de l'Alimentation Nantes-Atlantique, Nantes

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